

日本国特許庁
JAPAN PATENT OFFICE

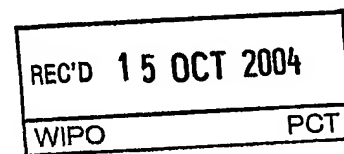
25. 8. 2004

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日 2003年 8月29日
Date of Application:

出願番号 特願2003-306948
Application Number:
[ST. 10/C]: [JP2003-306948]



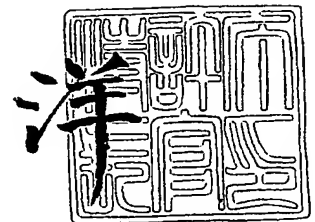
出願人 住友製薬株式会社
Applicant(s):

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2004年 9月30日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

小川



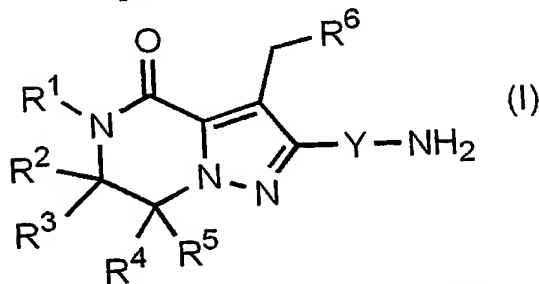
【書類名】 特許願
【整理番号】 133151
【あて先】 特許庁長官殿
【国際特許分類】 C07D487/04
【発明者】
 【住所又は居所】 大阪市此花区春日出中 3 丁目 1 番 9 8 号 住友製薬株式会社内
 【氏名】 中平 博之
【発明者】
 【住所又は居所】 大阪市此花区春日出中 3 丁目 1 番 9 8 号 住友製薬株式会社内
 【氏名】 方違 均
【発明者】
 【住所又は居所】 大阪市此花区春日出中 3 丁目 1 番 9 8 号 住友製薬株式会社内
 【氏名】 竹田 達也
【特許出願人】
 【識別番号】 000183370
 【氏名又は名称】 住友製薬株式会社
【代理人】
 【識別番号】 100121588
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 五十部 穰
 【電話番号】 06-6466-5214
【手数料の表示】
 【予納台帳番号】 056546
 【納付金額】 21,000円
【提出物件の目録】
 【物件名】 特許請求の範囲 1
 【物件名】 明細書 1
 【物件名】 要約書 1
 【包括委任状番号】 0205876

【書類名】 特許請求の範囲

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1】



[式中、 R^1 は、水素原子、置換されてもよいアルキル基または置換されてもよいシクロアルキル基を表し；

R^2 および R^3 は、各々独立して、水素原子、シアノ基、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいカルバモイル基、カルボキシ基、置換されてもよいアルコキシ基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいアリールオキシカルボニル基、置換されてもよいアラルキル基、置換されてもよいアロイル基、置換されてもよいアリールオキシ基、置換されてもよいアリールチオ基、置換されてもよいアリールスルホニル基、置換されてもよいヘテロアリール基、置換されてもよいヘテロアリールアルキル基、置換されてもよいヘテロアリールカルボニル基、置換されてもよいヘテロアリールオキシ基または置換されてもよいアルキルカルボニル基を表し；

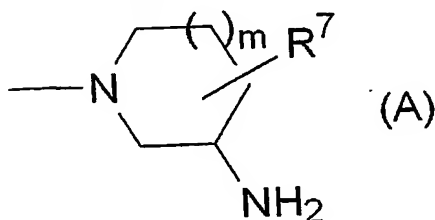
R^4 および R^5 は、各々独立して、水素原子、または置換されてもよいアルキル基を表し；

または R^3 および R^5 は、一緒になって環上に二重結合を形成してもよい；

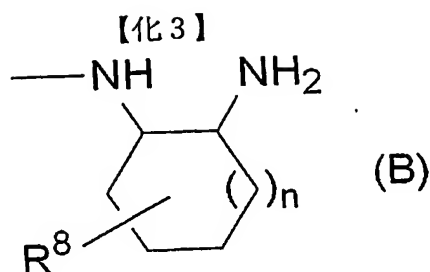
R^6 は、水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいビニル基、置換されてもよい含窒素飽和ヘテロ環基または置換されてもよいヘテロアリール基を表し；

$-Y-NH_2$ は、下記式 (A) で表される基、または下記式 (B) で表される基を表す。

【化 2】



(式中、 m は 0、1、または 2 を表し、 R^7 は、1 つまたは 2 つ存在し、各々独立して水素原子、ハロゲン原子、水酸基、アルコキシ基、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいアラルキル基、置換されてもよいアミノ基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、もしくは置換されてもよいカルバモイル基を表すか、または 2 つの R^7 が一緒になってメチレンもしくはエチレンを表し、環を構成する 2 つの炭素原子と結合し架橋環を形成することもできる。)、



(式中、 n は0、1、または2を表し、 R^8 は、1つまたは2つ存在し、各々独立して水素原子、ハロゲン原子、水酸基、アルコキシ基、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいアラルキル基、置換されてもよいアミノ基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基もしくは置換されてもよいカルバモイル基を表すか、または2つの R^8 が一緒になってメチレンもしくはエチレンを表し、環を構成する2つの炭素原子と結合し架橋環を形成することもできる。)]で表される二環性ピラゾール誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

【請求項2】

R^3 および R^5 が一緒になって環上に二重結合を形成する請求項1記載の二環性ピラゾール誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

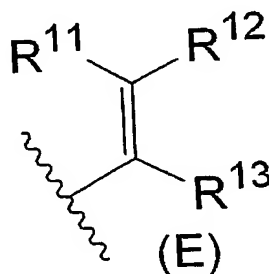
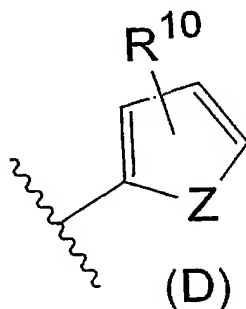
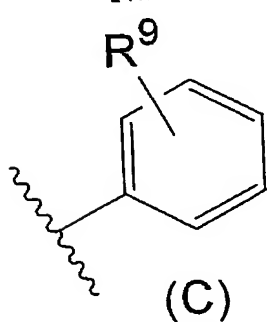
【請求項3】

m が1もしくは2、または n が1もしくは2である請求項1または2記載の二環性ピラゾール誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

【請求項4】

R^6 が下記式 (C)、(D) または (E) のいずれかの基である請求項1～3のいずれかに記載の二環性ピラゾール誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

【化4】



(式中、 Z は、酸素原子、 $-S(O)_p-$ 、または $-N(R^{14})-$ を表し、

R^9 は、1つまたは2つ存在し、各々独立して水素原子、ハロゲン原子、水酸基、ホルミル基、カルボキシ基、シアノ基、アルキルチオ基、アルキルスルホニル基、アルキル基、ハロアルキル基、シクロアルキル基、アルコキシ基、ハロアルコキシ基、置換されてもよいアミノ基、置換されてもよいカルバモイル基、アルコキシカルボニル基、置換されてもよいアルキルカルボニル基、シクロアルキルカルボニル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいヘテロアリール基、または置換されてもよい含窒素ヘテロアリール基を表すか、または2つの R^9 が一緒になって C_{1-3} アルキレンジオキシ基を表し、

R^{10} は1つまたは2つ存在し、各々独立して水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、 C_{1-6} アルキル基、ハロアルキル基、シクロアルキル基、アルコキシ基、またはハロアルコキシ基を表し、

R^{11} はメチル基、エチル基、塩素原子、または臭素原子を表し、

R^{12} は水素原子、メチル基、エチル基、塩素原子、または臭素原子を表し、

R^{13} は水素原子、メチル基またはエチル基を表し、

p は0、1または2を表し、

R¹⁴ は水素原子またはアルキル基を表す。)

【請求項 5】

R⁶ が式 (C) である請求項 4 記載の二環性ピラゾール誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

【請求項 6】

R⁹ が、1つまたは2つ存在し、各々独立して水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、C₁₋₆ アルキルチオ基、C₁₋₆ アルキルスルホニル基、C₁₋₃ アルキレンジオキシ基、C₁₋₆ アルキル基、ハロ C₁₋₆ アルキル基、C₃₋₇ シクロアルキル基、C₁₋₆ アルコキシ基、ハロ C₁₋₆ アルコキシ基、C₁₋₆ アルコキシカルボニル基、(C₁₋₆ アルキル) カルボニル基、ハロ (C₁₋₆ アルキル) カルボニル基または (C₃₋₇ シクロアルキル) カルボニル基である請求項 5 記載の二環性ピラゾール誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

【請求項 7】

請求項 1～6 のいずれかに記載の二環性ピラゾール誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩を有効成分として含有するジペプチジルペプチダーゼ-IV阻害剤。

【請求項 8】

請求項 1～6 のいずれかに記載の二環性ピラゾール誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩を有効成分として含有する糖尿病治療剤。

【書類名】明細書

【発明の名称】二環性ピラゾール誘導体

【技術分野】

【0001】

本発明は、医薬として有用な新規な二環性ピラゾール誘導体に関する。より詳しくは、ジペプチジルペプチダーゼ-IV (DPP-IV) 阻害剤として有効な新規な二環性ピラゾール誘導体に関する。更にジペプチジルペプチダーゼ-IV (DPP-IV) 阻害剤として有効な新規な二環性ピラゾール誘導体を有効成分とする糖尿病治療剤に関する。

【背景技術】

【0002】

DPP-IVは、体内に広範に存在するセリンプロテアーゼであり、N末端のジペプチドを水解遊離するジペプチジルアミノペプチダーゼの一種であり、N末端から2番目のアミノ酸がプロリンであるペプチドに特に強く作用することから、プロリルエンドペプチダーゼとも呼ばれている。DPP-IVは内分泌系や神経内分泌系、免疫機能などに関与する様々な生体由来ペプチドを基質とすることが知られている。パンクレアティックポリペプチド(PP)およびニューロペプチドY(NPY)等に代表されるパンクレアティックポリペプチドファミリー、バソアクティブインテスティナルポリペプチド(VIP)、グルカゴン様ペプチド-1(GLP-1)、グルコース依存性インスリノトロピックポリペプチド(GIP)および成長ホルモン分泌促進因子(GRF)等に代表されるグルカゴン/VIPファミリー、そしてケモカインファミリーなど多くの生理活性ペプチドがDPP-IVの基質となり、活性化/不活性化や代謝促進などの影響をうけることが知られている(非特許文献1)。

【0003】

DPP-IVは、GLP-1のN末端から2アミノ酸(His-Ala)を切断する。切断されたペプチドはGLP-1受容体に弱く結合するものの、受容体の活性化作用を有さず、アンタゴニストとして作用することが知られている(非特許文献2)。このDPP-IVによるGLP-1の血中における代謝は非常に迅速であることが知られており、DPP-IVの阻害により血中の活性型GLP-1濃度が上昇する(非特許文献3)。GLP-1は糖分の摂取によって腸管から分泌されるペプチドであり、グルコース応答性の膵臓インスリン分泌に対する主要な促進因子である。また、GLP-1は膵臓β細胞におけるインスリン合成の促進作用や、β細胞増殖の促進作用を有していることが知られている。さらに、消化管や肝臓、筋肉、脂肪組織などにおいてもGLP-1受容体が発現していることが知られており、GLP-1はこれらの組織において、消化管活動や胃酸分泌、グリコーゲンの合成や分解、インスリン依存性のグルコース取り込みなどに作用することが知られている。したがって、血中GLP-1濃度の上昇により、血糖値に依存したインスリン分泌の促進、膵臓機能の改善、食後高血糖の改善、耐糖能異常の改善、インスリン抵抗性の改善などの効果がもたらされる2型糖尿病(非インスリン依存性糖尿病)に有効なDPP-IV阻害剤の開発が期待されている(非特許文献4)。

【0004】

種々のDPP-IV阻害剤が報告されており、例えば特許文献1では、ピペラジン環等を有するキサンチン誘導体がDPP-IV阻害剤として有効であることが報告されている。特許文献2、3では、ピペリジン環等を有するキサンチン誘導体がDPP-IV阻害剤として有効であることが報告されている。特許文献4では、2-アミノシクロヘキシルアミノ基を含むキサンチン誘導体がDPP-IV阻害剤として有効であることが報告されている。特許文献5では、キサンチン誘導体がホスホジエステラーゼV阻害剤として有効であることが報告されている。

【特許文献1】国際公開第02/02560号パンフレット

【特許文献2】国際公開第02/068420号パンフレット

【特許文献3】国際公開第03/004496号パンフレット

【特許文献4】国際公開第03/024965号パンフレット

【特許文献5】国際公開第02/024698号パンフレット

【非特許文献1】J.Langner and S. Ansorge編集 “Cellular Peptidases in Immune

Functions and Disease2", Advances in Experimental Medicine and Biology Vol. 477

【非特許文献2】L.B.Knudsenら, European Journal of Pharmacology, Vol.318, p429-435, 1996

【非特許文献3】T.J.Kiefferら, Endocrinology, Vol.136, p3585-3596, 1995

【非特許文献4】R.A.Pedersonら, Diabetes Vol.47, p1253-1258, 1998

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

本発明の課題は、優れたDPP-IV阻害活性を有する新規な化合物を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

【0006】

本発明者らは、上記課題を達成するために鋭意検討した結果、下記化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩（以下必要に応じ本発明化合物と略称することがある）が優れたDPP-IV阻害作用を有することを見出し、本発明を完成するに到った。

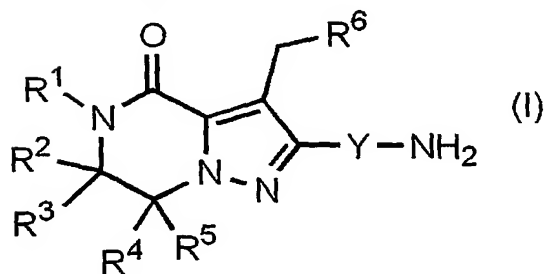
【0007】

すなわち、本発明は：

[1] 式 (I) :

【0008】

【化1】



〔式中、 R^1 は、水素原子、置換されてもよいアルキル基または置換されてもよいシクロアルキル基を表し；

R^2 および R^3 は、各々独立して、水素原子、シアノ基、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいカルボモイル基、カルボキシ基、置換されてもよいアルコキシ基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいアリールオキシカルボニル基、置換されてもよいアラール基、置換されてもよいアロイル基、置換されてもよいアリールオキシ基、置換されてもよいアリールチオ基、置換されてもよいアリールスルホニル基、置換されてもよいヘテロアリール基、置換されてもよいヘテロアリールアルキル基、置換されてもよいヘテロアリールカルボニル基、置換されてもよいヘテロアリールオキシ基または置換されてもよいアルキルカルボニル基を表し；

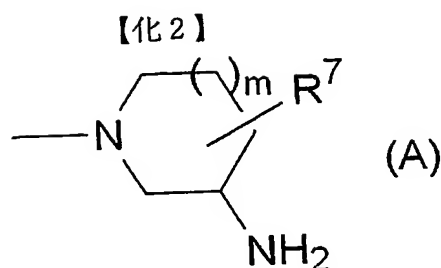
R^4 および R^5 は、各々独立して、水素原子、または置換されてもよいアルキル基を表し；

または R^3 および R^5 は、一緒になって環上に二重結合を形成してもよい；

R^6 は、水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいビニル基、置換されてもよい含窒素飽和ヘテロ環基または置換されてもよいヘテロアリール基を表し；

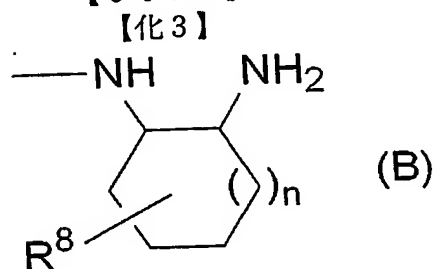
—Y—NH₂ は、下記式 (A) で表される基、または下記式 (B) で表される基を表す。

【0009】



(式中、mは0、1、または2を表し、 R^7 は、1つまたは2つ存在し、各々独立して水素原子、ハロゲン原子、水酸基、アルコキシ基、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいアラルキル基、置換されてもよいアミノ基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、もしくは置換されてもよいカルバモイル基を表すか、または2つの R^7 が一緒になってメチレンもしくはエチレンを表し、環を構成する2つの炭素原子と結合し架橋環を形成することもできる。)、

【0010】



(式中、nは0、1、または2を表し、 R^8 は、1つまたは2つ存在し、各々独立して水素原子、ハロゲン原子、水酸基、アルコキシ基、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいアラルキル基、置換されてもよいアミノ基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、もしくは置換されてもよいカルバモイル基を表すか、または2つの R^8 が一緒になってメチレンもしくはエチレンを表し、環を構成する2つの炭素原子と結合し架橋環を形成することもできる。)]で表される二環性ピラゾール誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

【0011】

[2] R^3 および R^5 が一緒になって環上に二重結合を形成する [1] 記載の二環性ピラゾール誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

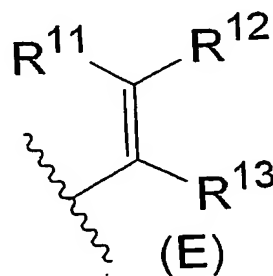
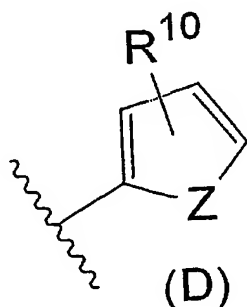
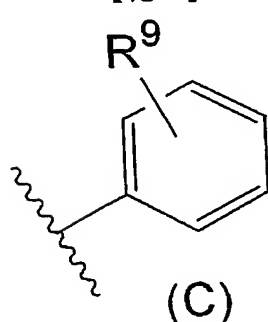
[3] mが1もしくは2、またはnが1もしくは2である [1] または [2] に記載の二環性ピラゾール誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

【0012】

[4] R^6 が下記式 (C)、(D) または (E) のいずれかの基である [1] ~ [3] のいずれかに記載の二環性ピラゾール誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

【0013】

【化4】



(式中、Zは、酸素原子、 $-S(O)_p-$ 、または $-N(R^{14})-$ を表し、

R^9 は、1つまたは2つ存在し、各々独立して水素原子、ハロゲン原子、水酸基、ホルミル基、カルボキシ基、シアノ基、アルキルチオ基、アルキルスルホニル基、アルキル基、ハロアルキル基、シクロアルキル基、アルコキシ基、ハロアルコキシ基、置換されてもよいアミノ基、置換されてもよいカルバモイル基、アルコキシカルボニル基、置換されてもよいアルキルカルボニル基、シクロアルキルカルボニル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいヘテロアリール基、または置換されてもよい含窒素ヘテロアリール基を表すか、または2つの R^9 が一緒になって C_{1-3} アルキレンジオキシ基を表し、

R^{10} は1つまたは2つ存在し、各々独立して水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、 C_{1-6} アルキル基、ハロアルキル基、シクロアルキル基、アルコキシ基、またはハロアルコキシ基を表し、

R^{11} はメチル基、エチル基、塩素原子、または臭素原子を表し、

R^{12} は水素原子、メチル基、エチル基、塩素原子、または臭素原子を表し、

R^{13} は水素原子、メチル基またはエチル基を表し、

pは0、1または2を表し、

R^{14} は水素原子またはアルキル基を表す。)

【0014】

[5] R^6 が式(C)である[4]記載の二環性ピラゾール誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

[6] R^9 が、1つまたは2つ存在し、各々独立して水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、 C_{1-3} アルキレンジオキシ基、 C_{1-6} アルキル基、ハロ C_{1-6} アルキル基、 C_{3-7} シクロアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、ハロ C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、(C_{1-6} アルキル)カルボニル基、ハロ(C_{1-6} アルキル)カルボニル基または(C_{3-7} シクロアルキル)カルボニル基である[5]記載の二環性ピラゾール誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

【0015】

[7] [1]～[6]のいずれかに記載の二環性ピラゾール誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩を有効成分として含有するジペプチジルペプチダーゼ-IV阻害剤。

[8] [1]～[6]のいずれかに記載の二環性ピラゾール誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩を有効成分として含有する糖尿病治療剤。に関するものである。

【発明の効果】

【0016】

本発明の二環性ピラゾール誘導体は、優れたDPP-IV阻害活性を有し、糖尿病治療薬として有用である。

【発明を実施するための最良の形態】

【0017】

以下に、本発明をさらに詳細に説明する。

なお、本明細書において、「置換されてもよい」もしくは「置換された」で定義される基における置換基の数は、置換可能であれば特に制限はなく、1または複数である。

「低級アルキル基」、「低級アルコキシ基」、「低級アルキルカルボニル」のアルキル部分等における「低級」とは、特に記載のない限り炭素数1から6のアルキル基、アルコキシ基等を表すものとする。

【0018】

R^1 における「置換されてもよいアルキル基」のアルキル基としては、例えば、直鎖または分枝状の低級アルキル基等が挙げられ、具体的には、例えば、直鎖または分枝状の炭素数1から6のアルキル基等が挙げられ、更に具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘ

キシル等が挙げられる。

【0019】

R¹における「置換されてもよいアルキル基」における置換基としては、例えば(1)ハロゲン原子、(2)置換されてもよい含窒素ヘテロアリール基、(3)置換されてもよいアロイル基、(4)置換されてもよいアリールアミノカルボニル基、(5)置換されてもよい含窒素ヘテロアリールカルボニル基、(6)置換されてもよい含窒素ヘテロアリールアミノカルボニル基、(7)カルボキシ基、(8)置換されてもよいアルコキシカルボニル基、(9)置換されてもよいカルバモイル基等が挙げられる。

(1)ハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等が挙げられる。

【0020】

(2)「置換されてもよい含窒素ヘテロアリール基」における含窒素ヘテロアリールとしては、例えば、窒素原子を1から2を有する5から6員環の基が挙げられ、具体的には、例えば、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル等が挙げられる。

「置換されてもよい含窒素ヘテロアリール基」における置換基としては、例えば、

(a)水酸基、

(b)ハロゲン原子(例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等が挙げられる。)、

(c)アルキル基(例えば、直鎖または分枝状の低級アルキル基等が挙げられ、具体的には、例えば、直鎖または分枝状の炭素数1から6のアルキル基等が挙げられ、更に具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等が挙げられる。)、

(d)ハロゲン原子(例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等が挙げられる。) またはアルコキシ基(例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数1から4のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ等が挙げられる。) で置換されたアルキル基(アルキル部分としては、例えば、直鎖または分枝状の低級アルキル基等が挙げられ、具体的には、例えば、直鎖または分枝状の炭素数1から4のアルキル基等が挙げられ、更に具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピル、ブチル等が挙げられる。具体的には、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2-フルオロエチル、2,2-ジフルオロエチル、パーフルオロエチル、メトキシエチル等が挙げられる。)、

(e)アルコキシ基(例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数1から4のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ等が挙げられる。)、

(f)ハロゲン原子(例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等が挙げられる。) で置換されたアルコキシ基(アルコキシ部分は例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数1から4のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ等が挙げられる。具体的には、フルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ等が挙げられる。)、

(g)シアノ基、

(h)カルボキシ基、

(i)アルコキシカルボニル基(例えば、炭素数1から4のアルコキシ基(例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ等が挙げられる。) で置換されたカルボニル基が挙げられる。具体的には例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル等が挙げられる。)、

(j)アルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピル、ブチル等が挙げられる。) で置換されてもよいカルバモイル基(具体的には、カルバモイル、メチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル等が挙げられる。)、等が挙げられる。

【0021】

(3) 「置換されてもよいアロイル基」のアロイル基としては、例えば炭素数 11 以下のアリールカルボニル基が挙げられ、更に具体的には、ベンゾイル、ナフトイル等が挙げられる。

「置換されてもよいアロイル基」における置換基としては、例えば、(a)水酸基、

(b)ハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等が挙げられる。）

(c)アルキル基（例えば、直鎖または分枝状の低級アルキル基等が挙げられ、具体的には、例えば、直鎖または分枝状の炭素数 1 から 6 のアルキル基等が挙げられ、更に具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等が挙げられる。）

(d)ハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等が挙げられる。）またはアルコキシ基（例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数 1 から 4 のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ等が挙げられる。）で置換されたアルキル基（アルキル部分としては、例えば、直鎖または分枝状の低級アルキル基等が挙げられ、具体的には、例えば、直鎖または分枝状の炭素数 1 から 4 のアルキル基等が挙げられ、更に具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピル、ブチル等が挙げられる。具体的には、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2-フルオロエチル、2, 2-ジフルオロエチル、パーフルオロエチル、メトキシエチル等が挙げられる。）

(e)アルコキシ基（例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数 1 から 4 のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ等が挙げられる。）

(f)ハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等が挙げられる。）で置換されたアルコキシ基（アルコキシ部分は例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数 1 から 4 のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ等が挙げられる。具体的には、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ等が挙げられる。）

(g)シアノ基、

(h)カルボキシ基、

(i)アルコキシカルボニル基（例えば、炭素数 1 から 4 のアルコキシ基（例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ等が挙げられる。）で置換されたカルボニル基が挙げられる。具体的には例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル等が挙げられる。）

(j)アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピル、ブチル等が挙げられる。）で置換されてもよいカルバモイル基（具体的には、カルバモイル、メチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル等が挙げられる。）

(k)アルキルスルホニル基（例えば、メタンスルホニル等が挙げられる。）

(l)メチレンジオキシ、

(m)エチレンジオキシ等が挙げられる。

(4) 「置換されてもよいアリールアミノカルボニル基」におけるアリール基としては例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等が挙げられる。

「置換されてもよいアリールアミノカルボニル基」における置換基としては、前記 R¹ で示される「置換されてもよいアロイル基」における置換基として例示したものが挙げられる。

【0022】

(5) 「置換されてもよい含窒素ヘテロアリールカルボニル基」における含窒素ヘテロアリールとしては、前記 R¹ で示される「置換されてもよい含窒素ヘテロアリール」における含窒素ヘテロアリールとして例示したものが挙げられる。

「置換されてもよい含窒素ヘテロアリールカルボニル基」における置換基としては、前記 R^1 で示される「置換されてもよい含窒素ヘテロアリール」における置換基として例示したものが挙げられる。

(6) 「置換されてもよい含窒素ヘテロアリールアミノカルボニル基」における含窒素ヘテロアリールとしては、前記 R^1 で示される「置換されてもよい含窒素ヘテロアリール」における含窒素ヘテロアリールとして例示したものが挙げられる。

「置換されてもよい含窒素ヘテロアリールアミノカルボニル基」における置換基としては、前記 R^1 で示される「置換されてもよい含窒素ヘテロアリール」における置換基として例示したものが挙げられる。

【0023】

(8) 「置換されてもよいアルコキシカルボニル基」におけるアルコキシカルボニル基としては、例えば炭素数 1 から 4 のアルコキシ基（例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、2-プロポキシ、ブトキシ、tert-ブトキシ等）で置換されたカルボニル基が挙げられ、具体的には、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、2-プロポキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等が挙げられる。

「置換されてもよいアルコキシカルボニル基」における置換基としては、例えば、

(a) 水酸基、

(b) カルボキシ基、

(c) アルキル基（例えば、直鎖または分枝状の低級アルキル基等が挙げられ、具体的には、例えば、直鎖または分枝状の炭素数 1 から 6 のアルキル基等が挙げられ、更に具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等が挙げられる。）、

(d) アルコキシ基（例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数 1 から 4 のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ等が挙げられる。）、

(e) アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピル、ブチル、tert-ブチル等が挙げられる。）で置換されたカルボニルオキシ基（具体的には、メチルカルボニルオキシ、エチルカルボニルオキシ、プロピルカルボニルオキシ、2-プロピルカルボニルオキシ、ブチルカルボニルオキシ、tert-ブチルカルボニルオキシ等が挙げられる。）、

(f) アルコキシカルボニル基（例えば、炭素数 1 から 4 のアルコキシ基（例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、2-プロポキシ、ブトキシ、tert-ブチルオキシ等が挙げられる。）で置換されたカルボニル基が挙げられる。具体的には例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル等が挙げられる。）、

(g) アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピル、ブチル、tert-ブチル等が挙げられる。）で置換されたアミノ基、

(h) アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピル、ブチル、tert-ブチル等が挙げられる。）で置換されたカルバモイル基、

(i) アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピル、ブチル、tert-ブチル等が挙げられる。）で置換されたスルファモイル基、

(j) アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピル、ブチル、tert-ブチル等が挙げられる。）で置換されたウレイド基、

(k) アルキルオキシカルボニルオキシ基（例えば炭素数 1 から 4 のアルキルオキシ（例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、2-プロポキシ、ブトキシ、tert-ブチルオキシ等）が挙げられる。）で置換されたカルボニルオキシ基が挙げられる。具体的には、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、2-プロポキシカルボニルオキシ、tert-ブチルオキシカルボニルオキシ等が挙げられる。）、

(l) シクロアルキルオキシカルボニルオキシ基（例えば炭素数 3 から 7 のシクロアルキルオキシ（例えばシクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ、シクロヘプチルオキシ等）が挙げられる。）で置換されたカルボニルオキシ基が挙げられる。具体的には、シクロペンチルオキシカルボニルオキシ、シクロヘ

キシロキシカルボニルオキシ、シクロヘプチルオキシカルボニルオキシ等が挙げられる。)

(m) フェニル

(n) 5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル、

(o) 5-オキソ-2-テトラヒドロフラニル、

(p) 1,3-ジヒドロ-3-オキソ-1-イソベンゾフラニル

(q) テトラヒドロフラニル

(r) 含窒素飽和ヘテロ環基 (例えば、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホニル等が挙げられる。) 等が挙げられる。

【0024】

(9) 「置換されてもよいカルバモイル基」における置換基としてはアルキル基 (例えば、直鎖または分枝状の炭素数1から4のアルキル基等が挙げられ、更に具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピル、ブチル等が挙げられる。) が挙げられる。「置換されてもよいカルバモイル基」の具体例としては、例えば、カルバモイル、メチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイル等が挙げられる。

【0025】

R^1 における「置換されてもよいシクロアルキル基」のシクロアルキル基としては、例えば炭素数3から7のシクロアルキル基が挙げられ、具体的には、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル等が挙げられる。

R^1 における「置換されてもよいシクロアルキル基」の置換基としては、前記 R^1 で示される「置換されてもよいアルキル基」における置換基として例示したものが挙げられる。また、 R^1 における「置換されてもよいシクロアルキル基」の置換基としては、アルキル基 (例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピル、ブチル、tert-ブチル等が挙げられる。) も挙げることができる。

【0026】

R^2 および R^3 における「ハロゲン原子」としては例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等が挙げられる。

【0027】

R^2 および R^3 における「置換されてもよいアルキル基」のアルキル基としては、例えば、直鎖または分枝状の低級アルキル基等が挙げられ、具体的には、例えば、直鎖または分枝状の炭素数1から6のアルキル基等が挙げられ、更に具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等が挙げられる。

【0028】

R^2 および R^3 における「置換されてもよいアルキル基」における置換基としては、例えば (1) 水酸基、(2) ハロゲン原子 (例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等が挙げられる。)、(3) アルコキシ基 (例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ等が挙げられる。)、(3) ハロアルコキシ基 (例えば、トリフルオロメトキシ、パーフルオロエトキシ等が挙げられる。)、(4) カルボキシ基、(5) アルコキシカルボニル基 (例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、2-プロポキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等が挙げられる。)、(6) アルキルスルホニル基 (例えば、メタンスルホニル等が挙げられる。) 等が挙げられる。

具体的には例えば、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2-フルオロエチル、2,2-ジフルオロエチル、パーフルオロエチル、ヒドロキシメチル、メトキシメチル、エトキシメチル、トリフルオロメトキシメチル、カルボキシメチル、メトキシカルボニルメチル、エトキシカルボニルメチル、2-プロポキシカルボニルメチル、tert-ブトキシカルボニルメチル等が挙げられる。

【0029】

R^2 および R^3 における「置換されてもよいシクロアルキル基」のシクロアルキル基と

しては、例えば炭素数 3 から 7 のシクロアルキル基が挙げられ、具体的には例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル等が挙げられる。

R^2 および R^3 における「置換されてもよいシクロアルキル基」の置換基としては、前記 R^2 および R^3 で示される「置換されてもよいアルキル基」における置換基として例示したものが挙げられる。また、 R^2 および R^3 における「置換されてもよいシクロアルキル基」の置換基としては、アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピル、ブチル、tert-ブチル等が挙げられる。）も挙げる事ができる。

【0030】

R^2 および R^3 における「置換されてもよいカルバモイル基」の置換基としてはアルキル基（例えば、直鎖または分枝状の炭素数 1 から 4 のアルキル基等が挙げられ、更に具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピル、ブチル等が挙げられる。）が挙げられる。「置換されてもよいカルバモイル基」の具体例としては、例えば、カルバモイル、メチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイル等が挙げられる。

また、該カルバモイル基の 2 個の置換基が結合して、ピロリジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、チオモルホリンオキシド、チオモルホリンジオキシド、またはピペラジン（該ピペラジンの窒素原子は、例えばメチル、エチル、プロピルで置換されてもよい）等の、炭素、窒素、酸素、または硫黄を含んでいてもよい脂肪族ヘテロ環を形成していてもよく、具体的には、ピロリジノカルバモイル、ピペリジノカルバモイル、モルホリノカルバモイル等が挙げられる。

【0031】

R^2 および R^3 における「置換されてもよいアルコキシ基」におけるアルコキシとしては、例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数 1 から 4 のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ等が挙げられる。

R^2 および R^3 における「置換されてもよいアルコキシ基」の置換基としては、前記 R^1 で示される「置換されてもよいアルコキシカルボニル基」における置換基として例示したものが挙げられる。

【0032】

R^2 および R^3 における「置換されてもよいアルコキシカルボニル基」におけるアルコキシカルボニルとしては、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル等が挙げられる。

R^2 および R^3 における「置換されてもよいアルコキシカルボニル基」の置換基としては、前記 R^1 で示される「置換されてもよいアルコキシカルボニル基」における置換基として例示したものが挙げられる。

【0033】

R^2 および R^3 における「置換されてもよいアリール基」におけるアリール基としては、例えば、炭素数 6 から 10 個のアリール基が挙げられ、具体的には、例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等が挙げられる。

R^2 および R^3 における「置換されてもよいアリール基」における置換基としては、

(1) 水酸基、
(2) ハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等が挙げられる。）

(3) アルキル基（例えば、直鎖または分枝状の低級アルキル基等が挙げられ、具体的には、例えば、直鎖または分枝状の炭素数 1 から 4 のアルキル基等が挙げられ、更に具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピル、ブチル等が挙げられる。）

(4) ハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等が挙げられる。）またはアルコキシ基（例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数 1 から 4 のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシ

シ、ブトキシ等が挙げられる。)で置換されたアルキル基(アルキル部分としては、例えば、直鎖または分枝状の低級アルキル基等が挙げられ、具体的には、例えば、直鎖または分枝状の炭素数1から4のアルキル基等が挙げられ、更に具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピル、ブチル等が挙げられる。具体的には、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2-フルオロエチル、2, 2-ジフルオロエチル、パーフルオロエチル、メトキシエチル等が挙げられる。)、

(5) アルコキシ基(例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数1から4のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ等が挙げられる。)、

(6) ハロゲン原子(例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等が挙げられる。)で置換されたアルコキシ基(アルコキシ部分としては、例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数1から4のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ等が挙げられる。具体的には、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ等が挙げられる。)、

(7) 以下の(a)または(b)で置換されてもよいフェニル基:

(a) ハロゲン原子(例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等が挙げられる。)で置換されてもよいアルコキシ基(アルコキシ部分としては、例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数1から4のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ等が挙げられる。)、

(b) ハロゲン原子(例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等が挙げられる。)で置換されてもよいアルキル基(アルキル部分としては、例えば、直鎖または分枝状の低級アルキル基等が挙げられ、具体的には、例えば、直鎖または分枝状の炭素数1から4のアルキル基等が挙げられ、更に具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピル、ブチル等が挙げられる。)、

(8) シアノ基、

(9) カルボキシ基、

(10) アルコシカルボニル基(例えば、炭素数1から4のアルコキシ基(例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ等が挙げられる。)で置換されたカルボニル基が挙げられ、具体的には例えば、メトシカルボニル、エトシカルボニル等が挙げられる。)、

(11) アルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピル、ブチル等が挙げられる。)で置換されてもよいカルバモイル基(具体的には、カルバモイル、メチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル等が挙げられる。)、

(12) アルキルスルホニル基(例えば、メチルスルホニル等が挙げられる。)、

(13) メチレンジオキシ、

(14) エチレンジオキシ、

(16) フェニルオキシ等が挙げられる。

【0034】

R^2 および R^3 における「置換されてもよいアリールオキシカルボニル基」におけるアリールオキシカルボニル基としては、炭素数7から11のアリールオキシカルボニル基が挙げられ、具体的には、例えば、フェニルオキシカルボニル、2-ナフチルオキシカルボニル、1-ナフチルオキシカルボニル基等が挙げられる。

R^2 および R^3 における「置換されてもよいアリールオキシカルボニル基」における置換基としては、前記 R^2 および R^3 における「置換されてもよいアリール基」における置換基として例示されたものが挙げられる。

【0035】

R^2 および R^3 における「置換されてもよいアラルキル基」としては例えば置換されてもよいアルキレン鎖に置換されてもよいアリール基が結合したものが挙げられる。

「アリール」部分としては例えば、炭素数6から10のアリール基が挙げられ、具体的

には、フェニル、ナフチル等が挙げられる。「置換されてもよいアリール基」部分の置換基としては、前記 R^2 および R^3 における「置換されてもよいアリール基」における置換基として例示されたものが挙げられる。

「置換されてもよいアルキレン鎖」のアルキレン鎖としては例えば、炭素数 1 から 4 のアルキレン鎖が挙げられ、具体的には例えば、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン等が挙げられる。「置換されてもよいアルキレン鎖」部分の置換基としてはアルキル基（例えば、直鎖または分枝状の炭素数 1 から 4 のアルキル基等が挙げられ、更に具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピル、ブチル等が挙げられる。）、ハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等が挙げられる。）等が挙げられる。置換基の数としては 1 または 2 以上が挙げられる。また、隣接したまたは同一炭素上の 2 つのアルキル基が結合して炭素数 3 から 7 個のシクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル等が挙げられる。）を形成してもよい。

【0036】

R^2 および R^3 における「置換されてもよいアロイル基」のアロイル基としては、例えば、炭素数 7 から 11 のアロイル基が挙げられ、具体的には、例えば、ベンゾイル、1-ナフトイル、2-ナフトイル等が挙げられる。

R^2 および R^3 における「置換されてもよいアロイル基」の置換基としては、前記 R^2 および R^3 における「置換されてもよいアリール基」における置換基として例示されたものが挙げられる。

【0037】

R^2 および R^3 における「置換されてもよいアリールオキシ基」のアリールオキシ基としては、例えば、炭素数 6 から 10 のアリールオキシ基が挙げられ、具体的には、例えば、フェノキシ、1-ナフチルオキシ、2-ナフチルオキシ等が挙げられる。

R^2 および R^3 における「置換されてもよいアリールオキシ基」の置換基としては、前記 R^2 および R^3 における「置換されてもよいアリール基」における置換基として例示されたものが挙げられる。

【0038】

R^2 および R^3 における「置換されてもよいアリールチオ基」のアリールチオ基としては、例えば、炭素数 6 から 10 のアリールチオ基が挙げられ、具体的には、例えば、フェニルチオ、1-ナフチルチオ、2-ナフチルチオ等が挙げられる。

R^2 および R^3 における「置換されてもよいアリールチオ基」の置換基としては、前記 R^2 および R^3 における「置換されてもよいアリール基」における置換基として例示されたものが挙げられる。

【0039】

R^2 および R^3 における「置換されてもよいアリールスルホニル基」のアリールスルホニル基としては、例えば、炭素数 6 から 10 のアリールスルホニル基が挙げられ、具体的には、例えば、フェニルスルホニル、トシル、1-ナフチルスルホニル、2-ナフチルスルホニル等が挙げられる。

R^2 および R^3 における「置換されてもよいアリールスルホニル基」の置換基としては、前記 R^2 および R^3 における「置換されてもよいアリール基」における置換基として例示されたものが挙げられる。

【0040】

R^2 および R^3 における「置換されてもよいヘテロアリール基」のヘテロアリール基としては、例えば窒素原子、硫黄原子、酸素原子から選ばれるヘテロ原子を 1 個以上（例えば 1 ないし 4 個）を含む 5 ないし 6 員、単環または多環式等のものが挙げられ、好ましくは 5 ないし 6 員、単環または 2 環式のヘテロ環等が挙げられる。具体的には、ピロール、チオフェン、ベンゾチオフェン、ベンゾフラン、ベンズオキサゾール、ベンズチアゾール、フラン、オキサゾール、チアゾール、イソオキサゾール、イミダゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン等が挙げられる。

【0041】

R^2 および R^3 における「置換されてもよいヘテロアリール基」における置換基としては、例えば、

(1) 水酸基、

(2) ハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等が挙げられる。）、

(3) アルキル基（例えば、直鎖または分枝状の低級アルキル基等が挙げられ、具体的には、例えば、直鎖または分枝状の炭素数 1 から 6 のアルキル基等が挙げられ、更に具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等が挙げられる。）、

(4) ハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等が挙げられる。）またはアルコキシ基（例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数 1 から 4 のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ等が挙げられる。）で置換されたアルキル基（アルキル部分としては、例えば、直鎖または分枝状の低級アルキル基等が挙げられ、具体的には、例えば、直鎖または分枝状の炭素数 1 から 4 のアルキル基等が挙げられ、更に具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピル、ブチル等が挙げられる。具体的には、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2-フルオロエチル、2, 2-ジフルオロエチル、パーフルオロエチル、メトキシエチル等が挙げられる。）、

(5) アルコキシ基（例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数 1 から 4 のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ等が挙げられる。）、

(6) ハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等が挙げられる。）で置換されたアルコキシ基（アルコキシ部分は例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数 1 から 4 のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ等が挙げられる。具体的には、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ等が挙げられる。）、

(7) シアノ基、

(8) カルボキシ基、

(9) アルコキシカルボニル基（例えば、炭素数 1 から 4 のアルコキシ基（例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ等が挙げられる。）で置換されたカルボニル基が挙げられる。具体的には例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル等が挙げられる。）、

(10) アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピル、ブチル等が挙げられる。）で置換されてもよいカルバモイル基（具体的には、カルバモイル、メチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル等が挙げられる。）、等が挙げられる。

【0042】

R^2 および R^3 における「置換されてもよいヘテロアリールアルキル基」のヘテロアリール基としては、前記 R^2 および R^3 で示される「置換されてもよいヘテロアリール基」におけるヘテロアリール基として例示したものが挙げられる。

R^2 および R^3 における「置換されてもよいヘテロアリールアルキル基」の置換基としては、前記 R^2 および R^3 で示される「置換されてもよいヘテロアリール基」における置換基として例示したものが挙げられる。

【0043】

R^2 および R^3 における「置換されてもよいヘテロアリールカルボニル基」のヘテロアリール基としては、前記 R^2 および R^3 で示される「置換されてもよいヘテロアリール基」におけるヘテロアリール基として例示したものが挙げられる。

R^2 および R^3 における「置換されてもよいヘテロアリールカルボニル基」の置換基としては、前記 R^2 および R^3 で示される「置換されてもよいヘテロアリール基」における

置換基として例示したものが挙げられる。

【0044】

R^2 および R^3 における「置換されてもよいヘテロアリールオキシ基」のヘテロアリール基としては、前記 R^2 および R^3 で示される「置換されてもよいヘテロアリール基」におけるヘテロアリール基として例示したものが挙げられる。

R^2 および R^3 における「置換されてもよいヘテロアリールオキシ基」の置換基としては、前記 R^2 および R^3 で示される「置換されてもよいヘテロアリール基」における置換基として例示したものが挙げられる。

【0045】

R^2 および R^3 における「置換されてもよいアルキルカルボニル基」のアルキルカルボニル基としては、低級アルキルカルボニル等が挙げられ、具体的には炭素数1から4のアルキルカルボニル基が挙げられ、更に具体的には、アセチル、プロピオニル等が挙げられる。

R^2 および R^3 における「置換されてもよいアルキルカルボニル基」の置換基としては、ハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等が挙げられる。）が挙げられ、具体的には、トリフルオロメチルカルボニル、ペンタフルオロエチルカルボニル等が挙げられる。

【0046】

R^4 および R^5 における「ハロゲン原子」としては、例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等が挙げられる。

【0047】

R^4 および R^5 における「置換されてもよいアルキル基」のアルキル基としては、例えば、直鎖または分枝状の低級アルキル基等が挙げられ、具体的には、例えば、直鎖または分枝状の炭素数1から4のアルキル基等が挙げられ、更に具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピル、ブチル等が挙げられる。

R^4 および R^5 における「置換されてもよいアルキル基」における置換基としては、例えば（1）水酸基、（2）ハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等が挙げられる。）、（3）アルコキシ基（例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ等が挙げられる。）、（4）カルボキシ基、（5）アルコキシカルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、2-プロピルカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等が挙げられる。）等が挙げられ、具体的には例えば、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2-フルオロエチル、パーフルオロメチル、ヒドロキシメチル、メトキシメチル、エトキシメチル、メトキシカルボニルメチル、エトキシカルボニルメチル、2-プロピルカルボニルメチル、tert-ブトキシカルボニルメチル等が挙げられる。

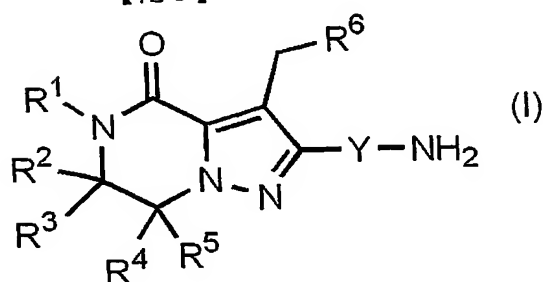
【0048】

「 R^3 および R^5 は、一緒になって環上に二重結合を形成してもよい」とは、

式（1）

【0049】

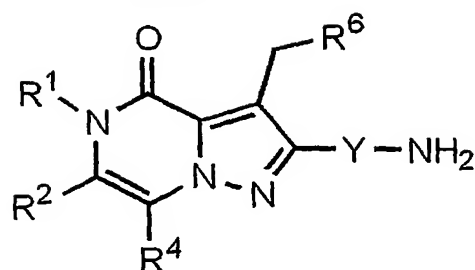
【化5】



が、

【0050】

【化6】



として表されることを意味する。

【0051】

R⁶ における「置換されてもよいアルキル基」のアルキル基としては、前記 R¹ で示される「置換されてもよいアルキル基」におけるアルキル基として例示したものが挙げられる。

R⁶ における「置換されてもよいアルキル基」の置換基としては、例えば

(1) ハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等が挙げられる。）、

(2) ハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等が挙げられる。）またはアルコキシ基（例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数1から4のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ等が挙げられる。）で置換されたアルキル基（アルキル部分としては、例えば、直鎖または分枝状の低級アルキル基等が挙げられ、具体的には、例えば、直鎖または分枝状の炭素数1から4のアルキル基等が挙げられ、更に具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピル、ブチル等が挙げられる。具体的には、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2-フルオロエチル、2, 2-ジフルオロエチル、パーフルオロエチル、メトキシエチル等が挙げられる。）、

(3) アルコキシ基（例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数1から4のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ等が挙げられる。）、

(4) ハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等が挙げられる。）で置換されたアルコキシ基（アルコキシ部分は例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数1から4のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ等が挙げられる。具体的には、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ等が挙げられる。）、

(5) シアノ基、

(6) カルボキシ基、

(7) アルコキシカルボニル基（例えば、炭素数1から4のアルコキシ基（例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ等が挙げられる。）で置換されたカルボニル基が挙げられる。具体的には例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル等が挙げられる。）、

(8) アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピル、ブチル等が挙げられる。）で置換されてもよいカルバモイル基（具体的には、カルバモイル、メチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル等が挙げられる。）、

(9) アルキルスルホニル基（例えば、メタンスルホニル等が挙げられる。）、

(10) 含窒素飽和ヘテロ環基（例えば、窒素原子を1から2個有し、更に酸素原子を有してもよい、5から6員環の飽和ヘテロ環基が挙げられ、具体的には、例えば、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピペリジニル、モルホリニル等が挙げられる。）等が挙げられる。

【0052】

R⁶ における「置換されてもよいシクロアルキル基」のシクロアルキル基としては、前記 R² および R³ で示される「置換されてもよいシクロアルキル基」におけるシクロアルキル基として例示したものが挙げられる。

R⁶ における「置換されてもよいシクロアルキル基」の置換基としては、前記 R² および R³ で示される「置換されてもよいシクロアルキル基」における置換基として例示したものが挙げられる。

【0053】

R⁶ における「置換されてもよいアリール基」におけるアリール基としては、例えば、炭素数 6 から 10 個のアリール基が挙げられ、具体的には、例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等が挙げられる。好ましくは、フェニルが挙げられる。

R⁶ における「置換されてもよいアリール基」における置換基としては、例えば、

(1) ハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等が挙げられる。）

(2) アルキル基（例えば、直鎖または分枝状の低級アルキル基等が挙げられ、具体的には、例えば、直鎖または分枝状の炭素数 1 から 4 のアルキル基等が挙げられ、更に具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピル、ブチル等が挙げられる。）

(3) ハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等が挙げられる。）またはアルコキシ基（例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数 1 から 4 のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ等が挙げられる。）で置換されたアルキル基（アルキル部分としては、例えば、直鎖または分枝状の低級アルキル基等が挙げられ、具体的には、例えば、直鎖または分枝状の炭素数 1 から 4 のアルキル基等が挙げられ、更に具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピル、ブチル等が挙げられる。具体的には、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2-フルオロエチル、2, 2-ジフルオロエチル、パーフルオロエチル、メトキシエチル等が挙げられる。）

(4) アルコキシ基（例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数 1 から 4 のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ等が挙げられる。）

(5) ハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等が挙げられる。）で置換されたアルコキシ基（アルコキシ部分は例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数 1 から 4 のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ等が挙げられる。具体的には、フルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ等が挙げられる。）

(6) シアノ基、

(7) アルコキシカルボニル基（例えば、炭素数 1 から 4 のアルコキシ基（例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ等が挙げられる。）で置換されたカルボニル基が挙げられる。具体的には例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル等が挙げられる。

(8) アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピル、ブチル等が挙げられる。）で置換されてもよいカルバモイル基（具体的には、カルバモイル、メチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル等が挙げられる。）

(9) アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル等が挙げられる。）で置換されてもよいアミノ基（具体的には、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ等が挙げられる。）

(10) ハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子等が挙げられる。）で置換されてもよいフェニル基（具体的には、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、2, 3-ジフルオロフェニル、3, 5-ジフルオロフェニル、2-クロロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル等が挙げられる。）

(11) フッ素原子で置換されてもよいシクロアルキル基（具体的には、シクロプロピル、2-フルオロシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル等が挙げられる。）、
(12) フッ素原子で置換されてもよいシクロアルキルカルボニル基（具体的には、シクロプロピルカルボニル、2-フルオロシクロプロピルカルボニル、シクロブチルカルボニル、シクロペンチルカルボニル等が挙げられる。)

- (13) カルボキシ基、
- (14) ピロリジニル基、
- (15) ピペリジル基、
- (16) モルホリニル基、
- (17) ピペラジニル基、
- (18) メチレンジオキシ、
- (19) エチレンジオキシ等が挙げられる。

【0054】

R⁶ における「置換されてもよいビニル基」の置換基としては、(1) ハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等が挙げられる。）、(2) アルキル基（例えば、直鎖または分枝状の低級アルキル基等が挙げられ、具体的には、例えば、直鎖または分枝状の炭素数1から4のアルキル基等が挙げられ、更に具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピル、ブチル等が挙げられる。）が挙げられる。置換されたビニル基の具体例としては、1-プロピレン、2-メチル-1-プロピレン、2-クロロ-1-プロピレン等が挙げられる。

【0055】

R⁶ における「置換されてもよい含窒素飽和ヘテロ環基」の含窒素飽和ヘテロ環基としては、例えば、窒素原子を1から2個有し、更に酸素原子を有してもよい、5から6員環の飽和ヘテロ環が挙げられ、具体的には、例えば、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピペリジニル、モルホリニル等が挙げられる。

【0056】

R⁶ における「置換されてもよい含窒素飽和ヘテロ環基」の置換基としては、例えば、
(1) アルキル基（例えば、直鎖または分枝状の低級アルキル基等が挙げられ、具体的には、例えば、直鎖または分枝状の炭素数1から4のアルキル基等が挙げられ、更に具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピル、ブチル等が挙げられる。）、
(2) ハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等が挙げられる。）またはアルコキシ基（例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数1から4のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ等が挙げられる。）で置換されたアルキル基（アルキル部分としては、例えば、直鎖または分枝状の低級アルキル基等が挙げられ、具体的には、例えば、直鎖または分枝状の炭素数1から4のアルキル基等が挙げられ、更に具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピル、ブチル等が挙げられる。具体的には、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2-フルオロエチル、2,2-ジフルオロエチル、パーフルオロエチル、メトキシエチル等が挙げられる。）、
(3) アルコキシ基（例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数1から4のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ等が挙げられる。）、
(4) ハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等が挙げられる。）で置換されたアルコキシ基（アルコキシ部分は例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数1から4のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ等が挙げられる。具体的には、フルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ等が挙げられる。）等が挙げられる。

【0057】

R⁶ における「置換されてもよいヘテロアリール基」のヘテロアリール基としては、前記R² およびR³ で示される「置換されてもよいヘテロアリール基」におけるヘテロアリ

ール基として例示したものが挙げられる。

R⁶ における「置換されてもよいヘテロアリール基」の置換基としては、前記 R² および R³ で示される「置換されてもよいヘテロアリール基」における置換基として例示したものが挙げられる。

【0058】

R⁷ および R⁸ における「ハロゲン原子」としては例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等が挙げられる。

【0059】

R⁷ および R⁸ における「アルコキシ基」としては例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数 1 から 4 のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ等が挙げられる。

【0060】

R⁷ および R⁸ における「置換されてもよいアルキル基」のアルキル基としては、例えば、直鎖または分枝状の低級アルキル基等が挙げられ、具体的には、例えば、直鎖または分枝状の炭素数 1 から 4 のアルキル基等が挙げられ、更に具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピル、ブチル等が挙げられる。

R⁷ および R⁸ における「置換されてもよいアルキル基」の置換基としては、例えば

- (1) 水酸基、
- (2) アミノ、
- (3) シアノ、
- (4) ハロゲン原子 (例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等が挙げられる。)、
- (5) アルコキシ基 (例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ等が挙げられる。)、
- (6) 以下の(a)、(b)、(c)、(d)、または(e)のいずれかで置換されてもよいアミノ基:
 - (a) アルキル基 (例えば、直鎖または分枝状の低級アルキル基等が挙げられ、具体的には、例えば、直鎖または分枝状の炭素数 1 から 4 のアルキル基等が挙げられ、更に具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピル、ブチル等が挙げられる。)、
 - (b) アルキルカルボニル基 (例えば、低級アルキルカルボニル等が挙げられ、具体的には炭素数 1 から 4 のアルキルカルボニル基が挙げられ、更に具体的には、アセチル、プロピオニル等が挙げられる。)、
 - (c) アロイル基 (例えば炭素数 1 以下のアリールカルボニル基が挙げられ、具体的には、例えば、ベンゾイル、ナフトイル等が挙げられる。)、
 - (d) アルキルスルホニル基 (例えば、炭素数 1 から 4 のアルキルスルホニル基が挙げられ、具体的には、例えば、メタンスルホニル、エタンスルホニル等が挙げられる。)、
 - (e) アリールスルホニル基 (例えば炭素数 1 以下のアリールスルホニル基が挙げられ、具体的には、ベンゼンスルホニル、トルエンスルホニル、ナフタレンスルホニル等が挙げられる。)

(具体的には、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、メチルエチルアミノ、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ベンゾイルアミノ、ナフトイルアミノ、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ、メチルカルボニルアミノ、エチルカルボニルアミノ、ベンゼンスルホニルアミノ等が挙げられる。)、

(7) 含窒素飽和ヘテロ環基 (例えば、窒素原子を 1 から 2 個有し、更に酸素原子を有してもよい、5 から 6 員環の飽和ヘテロ環が挙げられ、具体的には、例えば、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピペリジニル、モルホリニル等が挙げられる。)、

【0061】

R⁷ および R⁸ における「置換されてもよいアリール基」におけるアリール基としては、例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等が挙げられる。

R⁷ および R⁸ における「置換されてもよいアリール基」における置換基としては、例えば、

(1) ハロゲン原子 (例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等が挙げられる。)、

(2) アルコキシ基 (例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ等が挙げられる。)、

(3) アルキル基 (例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル等が挙げられる。)

【0062】

R^7 および R^8 における「置換されてもよいアラルキル基」は、前記 R^2 および R^3 における「置換されてもよいアラルキル基」と同義である。

【0063】

R^7 および R^8 における「置換されてもよいアミノ基」の置換基としては、例えば、

(1) アルキル基 (例えば、直鎖または分枝状の低級アルキル基等が挙げられ、具体的には、例えば、直鎖または分枝状の炭素数 1 から 4 のアルキル基等が挙げられ、更に具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピル、ブチル等が挙げられる。)、

(2) アルキルカルボニル基 (例えば、低級アルキルカルボニル等が挙げられ、具体的には炭素数 1 から 4 のアルキルカルボニル基が挙げられ、更に具体的には、アセチル、プロピオニル等が挙げられる。)、

(3) アロイル基 (例えば炭素数 11 以下のアリアルカルボニル基が挙げられ、具体的には、例えば、ベンゾイル、ナフトイル等が挙げられる。)、

(4) アルキルスルホニル基 (例えば、炭素数 1 から 4 のアルキルスルホニル基が挙げられ、具体的には、例えば、メタンスルホニル、エタンスルホニル等が挙げられる。)、

(5) アリアルスルホニル基 (例えば炭素数 10 以下のアリアルスルホニル基が挙げられ、具体的には、ベンゼンスルホニル、トルエンスルホニル、ナフタレンスルホニル等が挙げられる。)、

(6) アルコキシカルボニルメチル (該メチル炭素原子は、1 または 2 つのアルキル基 (メチル、エチル、プロピル、2-プロピル等) で置換されていてもよく、当該メチル炭素原子上の 2 つのアルキル基が結合して、当該メチル炭素原子と共にシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルを形成してもよい。) 等が挙げられる。

【0064】

R^7 および R^8 における「置換されてもよいカルバモイル基」の置換基としては、具体的には、例えば、アルキル基 (例えば、直鎖または分枝状の炭素数 1 から 4 のアルキル基等が挙げられ、更に具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピル、ブチル等が挙げられる。) が挙げられる。「置換されてもよいカルバモイル基」の具体例としては、例えば、カルバモイル、メチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイル等が挙げられる。

また、該カルバモイル基の 2 個の置換基が結合して、ピロリジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、チオモルホリンオキシド、チオモルホリンジオキシド、またはピペラジン (該ピペラジンの窒素原子は、例えばメチル、エチル、プロピルで置換されてもよい) 等の、炭素、窒素、酸素、または硫黄を含んでいてもよい脂肪族ヘテロ環を形成していてもよく、具体的には、ピロリジノカルバモイル、ピペリジノカルバモイル、モルホリノカルバモイル等が挙げられる。

【0065】

R^7 および R^8 における「アルコキシカルボニル基」としては、例えば、炭素数 1 から 4 のアルコキシ基 (例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ等が挙げられる。) で置換されたカルボニル基が挙げられる。具体的には例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル等が挙げられる。

【0066】

R^7 または R^8 において置換基として水酸基を同一炭素上に 2 個持つ場合は、一緒になってカルボニル基を形成してもよい。

【0067】

R⁷ または R⁸ が 2 個存在するときは同一または、異なる炭素上にあつてよい。

【0068】

2つの R⁷ または R⁸ が一緒になってメチレンもしくはエチレンを表し、環を構成する 2つの炭素原子と結合し架橋環を形成するとは、同一または異なる炭素を介して、スピロ環、ビシクロ環を形成することという。

【0069】

R⁹ における「ハロゲン原子」としては例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等が挙げられる。

【0070】

R⁹ における「アルキルチオ基」としては、例えば、炭素数 1 から 4 のアルキル基（例えばメチル、エチル、プロピル、2-プロピル、ブチル等が挙げられる。）で置換されたチオ基が挙げられる。具体的には例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ等が挙げられる。

R⁹ における「アルキルスルホニル基」としては、例えば、炭素数 1 から 4 のアルキル基（例えばメチル、エチル、プロピル、2-プロピル、ブチル等が挙げられる。）で置換されたスルホニル基が挙げられる。具体的には例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル等が挙げられる。

【0071】

R⁹ における「アルキル基」としては、例えば、直鎖または分枝状の低級アルキル基等が挙げられ、具体的には、例えば、直鎖または分枝状の炭素数 1 から 6 のアルキル基等が挙げられ、更に具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等が挙げられる。

R⁹ における「ハロアルキル基」としては、ハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等が挙げられる。）で置換されたアルキル基（アルキル部分としては、例えば、直鎖または分枝状の低級アルキル基等が挙げられ、具体的には、例えば、直鎖または分枝状の炭素数 1 から 4 のアルキル基等が挙げられ、更に具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピル、ブチル等が挙げられる。）が挙げられ、具体的には、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2-フルオロエチル、パーフルオロエチル等が挙げられる。

【0072】

R⁹ における「シクロアルキル基」としては、例えば炭素数 3 から 7 のシクロアルキル基が挙げられ、具体的には、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル等が挙げられる。

【0073】

R⁹ における「アルコキシ基」としては、例えば、炭素数 1 から 4 のアルキル基（例えばメチル、エチル、プロピル、2-プロピル、ブチル等が挙げられる。）で置換されたオキシ基が挙げられる。具体的には例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ等が挙げられる。

R⁹ における「ハロアルコキシ基」としては、ハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等が挙げられる。）で置換されたアルコキシ基（アルコキシ部分としては、例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数 1 から 4 のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ等が挙げられる。）が挙げられ、具体的には、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ等が挙げられる。

【0074】

R⁹ における「置換されてもよいアミノ基」の置換基としては、アルキル基（例えば、直鎖または分枝状の炭素数 1 から 4 のアルキル基等が挙げられ、更に具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピル、ブチル等が挙げられる。）が挙げられる。「置換されてもよいアミノ基」の具体例としては、例えば、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルアミノ、プロピルアミノ等が挙げられる。

R⁹における「置換されてもよいカルバモイル基」の置換基としては、具体的には、例えば、アルキル基（例えば、直鎖または分枝状の炭素数1から4のアルキル基等が挙げられ、更に具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピル、ブチル等が挙げられる。）が挙げられる。「置換されてもよいカルバモイル基」の具体例としては、例えば、カルバモイル、メチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイル等が挙げられる。

【0075】

R⁹における「アルコキシカルボニル基」としては、例えば、炭素数1から4のアルコキシ基（例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ等が挙げられる。）で置換されたカルボニル基が挙げられる。具体的には例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、2-プロピルオキシカルボニル等が挙げられる。）

R⁹における「置換されてもよいアルキルカルボニル基」のアルキルカルボニル基としては、低級アルキルカルボニル等が挙げられ、具体的には炭素数1から4のアルキルカルボニル基が挙げられ、更に具体的には、アセチル、プロピオニル等が挙げられる。

R⁹における「置換されてもよいアルキルカルボニル基」の置換基としては、ハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等が挙げられる。）が挙げられ、具体的には、トリフルオロメチルカルボニル、ペンタフルオロエチルカルボニル等が挙げられる。

R⁹における「シクロアルキルカルボニル基」としては、炭素数3から6のシクロアルキル基（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等が挙げられる。）で置換されたカルボニル基が挙げられる。具体的には例えば、シクロプロピルカルボニル、シクロブチルカルボニル、シクロペンチルカルボニル等が挙げられる。

【0076】

R⁹における「置換されてもよいアリール基」におけるアリール基としては、例えば、炭素数6から10個のアリール基が挙げられ、具体的には、例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等が挙げられる。

【0077】

R⁹における「置換されてもよいアリール基」における置換基としては、

(1) ハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等が挙げられる。）

(2) アルキル基（例えば、直鎖または分枝状の低級アルキル基等が挙げられ、具体的には、例えば、直鎖または分枝状の炭素数1から4のアルキル基等が挙げられ、更に具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピル、ブチル等が挙げられる。）

(3) ハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等が挙げられる。）またはアルコキシ基（例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数1から4のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ等が挙げられる。）で置換されたアルキル基（アルキル部分としては、例えば、直鎖または分枝状の低級アルキル基等が挙げられ、具体的には、例えば、直鎖または分枝状の炭素数1から4のアルキル基等が挙げられ、更に具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピル、ブチル等が挙げられる。具体的には、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2-フルオロエチル、2, 2-ジフルオロエチル、パーフルオロエチル、メトキシエチル等が挙げられる。）

(4) アルコキシ基（例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数1から4のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ等が挙げられる。）

(5) ハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等が挙げられる。）で置換されたアルコキシ基（アルコキシ部分は例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数1から4のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ等が挙げられる。具体的には、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ等が挙げられる。）

- (6) シアノ基、
- (7) メチレンジオキシ、
- (8) エチレンジオキシ等が挙げられる。

【0078】

R⁹における「置換されてもよいヘテロアリール基」におけるヘテロアリール基としては、例えば窒素原子、硫黄原子、酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1個以上（例えば1ないし4個）を含む5ないし6員、単環または多環式等のものが挙げられ、好ましくは5ないし6員、単環または2環式のヘテロ環等が挙げられる。具体的には、ピロール、チオフェン、ベンゾチオフェン、ベンゾフラン、ベンズオキサゾール、ベンズチアゾール、フラン、オキサゾール、チアゾール、イソオキサゾール等が挙げられる。

「置換されてもよい含窒素ヘテロアリール基」における置換基としては、例えば、

- (1) ハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等が挙げられる。）
- (2) アルキル基（例えば、直鎖または分枝状の低級アルキル基等が挙げられ、具体的には、例えば、直鎖または分枝状の炭素数1から6のアルキル基等が挙げられ、更に具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等が挙げられる。）
- (3) ハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等が挙げられる。）またはアルコキシ基（例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数1から4のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ等が挙げられる。）で置換されたアルキル基（アルキル部分としては、例えば、直鎖または分枝状の低級アルキル基等が挙げられ、具体的には、例えば、直鎖または分枝状の炭素数1から4のアルキル基等が挙げられ、更に具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピル、ブチル等が挙げられる。具体的には、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2-フルオロエチル、2,2-ジフルオロエチル、パーフルオロエチル、メトキシエチル等が挙げられる。）
- (4) アルコキシ基（例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数1から4のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ等が挙げられる。）
- (5) ハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等が挙げられる。）で置換されたアルコキシ基（アルコキシ部分は例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数1から4のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ等が挙げられる。具体的には、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ等が挙げられる。）
- (6) シアノ基等が挙げられる。

【0079】

R⁹における「置換されてもよい含窒素ヘテロアリール基」における含窒素ヘテロアリールとは、例えば、1から2個の窒素原子を有する5から6員環の基が挙げられ、具体的には、例えば、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル等が挙げられる。

R⁹における「置換されてもよい含窒素ヘテロアリール基」における置換基としては、例えば、

- (1) ハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等が挙げられる。）
- (2) アルキル基（例えば、直鎖または分枝状の低級アルキル基等が挙げられ、具体的には、例えば、直鎖または分枝状の炭素数1から6のアルキル基等が挙げられ、更に具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等が挙げられる。）
- (3) ハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等が挙げられる。）またはアルコキシ基（例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素

数1から4のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ等が挙げられる。)で置換されたアルキル基(アルキル部分としては、例えば、直鎖または分枝状の低級アルキル基等が挙げられ、具体的には、例えば、直鎖または分枝状の炭素数1から4のアルキル基等が挙げられ、更に具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピル、ブチル等が挙げられる。具体的には、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2-フルオロエチル、2,2-ジフルオロエチル、パーフルオロエチル、メトキシエチル等が挙げられる。)、

(4) アルコキシ基(例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数1から4のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ等が挙げられる。)、

(5) ハロゲン原子(例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等が挙げられる。)で置換されたアルコキシ基(アルコキシ部分は例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数1から4のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ等が挙げられる。具体的には、フルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ等が挙げられる。)、

(6) シアノ基等が挙げられる。

【0080】

R^{10} における「ハロゲン原子」としては、前記 R^9 で示される「ハロゲン原子」として例示したものが挙げられる。

R^{10} における「アルキル基」としては、前記 R^9 で示される「アルキル基」として例示したものが挙げられる。

R^{10} における「ハロアルキル基」としては、前記 R^9 で示される「ハロアルキル基」として例示したものが挙げられる。

R^{10} における「シクロアルキル基」としては、前記 R^9 で示される「シクロアルキル基」として例示したものが挙げられる。

【0081】

R^{10} における「アルコキシ基」としては、前記 R^9 で示される「アルコキシ基」として例示したものが挙げられる。

R^{10} における「ハロアルコキシ基」としては、前記 R^9 で示される「ハロアルコキシ基」として例示したものが挙げられる。

【0082】

R^{14} における「アルキル基」としては、前記 R^9 で示される「アルキル基」として例示したものが挙げられる。

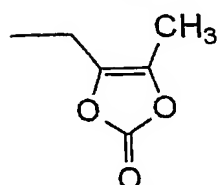
【0083】

「プロドラッグ」としては、生体内で容易に加水分解されて、本発明の二環性ピラゾール誘導体を再生することができるもの、具体的には、例えば二環性ピラゾール誘導体のアミノ基： $-NH_2$ が、 $-NHQ$ に誘導された化合物等が挙げられる。ここで、Qは、以下の意義を有する。

(1)

【0084】

【化7】



(2) $-COR^{17}$

(3) $-COO-CR^{18}(R^{19})-OCOR^{20}$

(4) $-COOR^{21}$

[式中、 R^{17} は水素原子、 C_{1-6} アルキル基、または置換されていても良いフェニル基もしくはナフチル基などのアリール基を表す。 R^{18} および R^{19} は独立して水素原子または C_{1-6} アルキル基を表す。 R^{20} は水素原子、 C_{1-6} アルキル、前記のアリール基またはベンジル基を表す。 R^{21} は、 C_{1-6} アルキル基またはベンジル基を表す。]

好ましい Q としては、(1) の基および (3) の基が挙げられる。(3) の基の好ましいものとして、 R^{18} が水素原子であり、 R^{19} が水素原子、メチルまたはエチルであり、 R^{20} が水素原子、メチルまたはエチルであるものが挙げられる。これらの化合物は、常法に従って製造することができる (J. Med. Chem. 35, 4727 (1992)、WO 01/40180 等)。また、プロドラッグは、廣川書店 1990 年刊「医薬品の開発 第 7 巻 分子設計」第 163 頁から第 198 頁に記載されているような、生理的条件下で元の化合物に変化するものであってもよい。

【0085】

「薬学上許容される塩」としては、例えば塩酸塩、臭化水素塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩等の無機酸塩、あるいは酢酸塩、プロピオン酸塩、シュウ酸塩、コハク酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、アスコルビン酸塩等の有機酸塩等が挙げられる。

【0086】

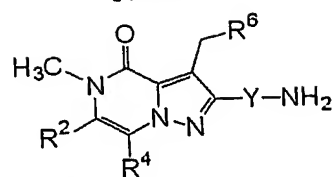
また、本発明には、二環性ピラゾール誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩の水和物、エタノール溶媒和物等の溶媒和物も含まれる。さらに、本発明には、二環性ピラゾール誘導体のあらゆる互変異性体、存在するあらゆる立体異性体、およびあらゆる態様の結晶形のものも包含している。

【0087】

本発明の二環性ピラゾール誘導体の好ましい例として、下記の二環性ピラゾール誘導体が例示出来る。

【0088】

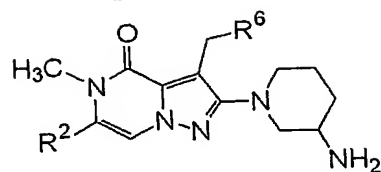
【化 8】



化合物 番号	R ⁶	Y-NH ₂	R ²	R ⁴	化合物 番号	R ⁶	Y-NH ₂	R ²	R ⁴
1			H	H	14			H	CH ₃
2			H	H	15			H	CH ₃
3			H	H	16			CH ₃	CH ₃
4			H	H	17			CH ₃	CH ₃ CH ₂
5			H	H	18			CF ₃	H
6			H	H	19			CF ₃	H
7			H	H	20			CH ₃	CF ₃
8			H	H	21			H	CF ₃
9			H	H	22			CF ₃	H
10			H	H	23			CN	H
11			H	H	24			CH ₃ C(O)	H
12			CH ₃	H	25			CH ₃ CH ₂	H
13			CH ₃	H	26			CH ₃ CH ₂	H

【0089】

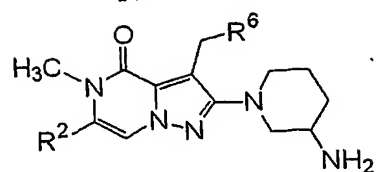
【化9】



化合物 番号	R ⁶	R ²	化合物 番号	R ⁶	R ²
27		CH ₃ CH ₂	40		CH ₃ OC(O)
28		(CH ₃) ₂ CH	41		CH ₃ CH ₂ OC(O)
29			42		CH ₃ CH ₂ OC(O)
30			43		(CH ₃) ₂ NC(O)
31			44		(CH ₃) ₂ NC(O)
32			45		(CH ₃ CH ₂) ₂ NC(O)
33			46		H ₂ NC(O)
34			47		(CH ₃ CH ₂) ₂ NC(O)
35			48		CN
36			49		COOH
37			50		(CH ₃) ₃ COC(O)
38			51		
39			52		

【0090】

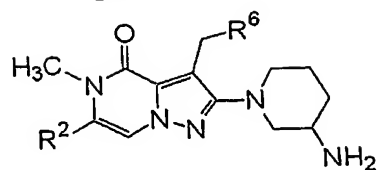
【化10】



化合物 番号	R ⁶	R ²	化合物 番号	R ⁶	R ²
53			66		
54			67		
55			68		
56			69		
57			70		
58			71		
59			72		
60			73		
61			74		
62			75		
63			76		
64			77		
65			78		

【0091】

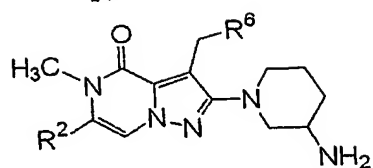
【化 11】



化合物 番号	R ⁶	R ²	化合物 番号	R ⁶	R ²
79			92		
80			93		
81			94		
82			95		
83			96		
84			97		
85			98		
86			99		
87			100		
88			101		
89			102		
90			103		
91			104		

【0092】

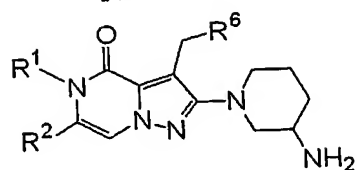
【化 1 2】



化合物 番号	R ⁶	R ²	化合物 番号	R ⁶	R ²
105			118		
106			119		
107			120		
108			121		
109			122		
110			123		
111			124		
112			125		
113			126		
114			127		
115			128		
116			129		
117			130		

【 0 0 9 3 】

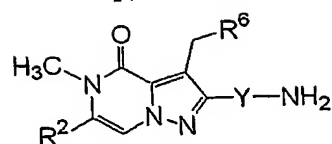
【化13】



化合物 番号	R ⁶	R ²	R ¹	化合物 番号	R ⁶	R ²	R ¹
131		H		144		CH ₃	
132		CH ₃		145		CF ₃	
133		CF ₃		146		CH ₃ C(O)	
134		CH ₃ C(O)		147		CN	
135		CN		148		CF ₃	
136		CF ₃		149		H	
137		H		150		CH ₃	
138		CH ₃		151		CH ₃	
139		CN		152		CH ₃ C(O)	
140		CH ₃ C(O)		153		CN	
141		CN		154		CF ₃	
142		CF ₃		155		CN	
143		H		156		CF ₃	

【0094】

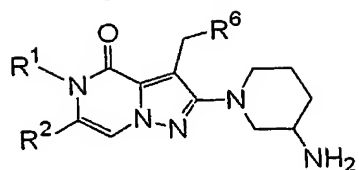
【化14】



化合物 番号	R ⁶	R ²	Y-NH ₂	化合物 番号	R ⁶	R ²	Y-NH ₂
157		H		170		CH ₃	
158		CH ₃		171		CH ₃ CH ₂	
159		CH ₃ CH ₂		172		CH ₃ C(O)	
160		CH ₃ C(O)		173		CN	
161		CN		174		CF ₃	
162		CF ₃		175		H	
163		H		176		CH ₃	
164		CH ₃		177		CH ₃	
165		CH ₃ CH ₂		178		CH ₃ C(O)	
166		CH ₃ C(O)		179		CN	
167		CN		180		CF ₃	
168		CF ₃		181		CN	
169		H		182		CF ₃	

【0095】

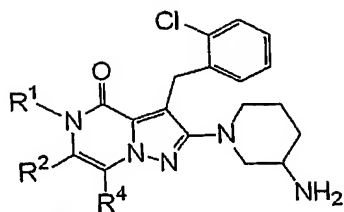
【化 15】



化合物 番号	R ⁶	R ²	R ¹	化合物 番号	R ⁶	R ²	R ¹
183		CH ₃ OC(O)	H	196		(CH ₃) ₂ CHOC(O)	
184		CH ₃ OC(O)	CH ₃	197		CH ₃ OC(O)	
185		CH ₃ CH ₂ OC(O)	H	198		CH ₃ CH ₂ OC(O)	
186		CH ₃ CH ₂ OC(O)	CH ₃	199		CH ₃ OC(O)	
187		CH ₃ CH ₂ OC(O)	H	200		(CH ₃) ₂ CHOC(O)	
188		(CH ₃) ₃ COC(O)	H	201		CH ₃ CH ₂ OC(O)	
189		(CH ₃) ₂ CHOC(O)	H	202		CH ₃ OC(O)	
190		(CH ₃) ₂ CHOC(O)	H	203		(CH ₃) ₂ CHOC(O)	
191		CH ₃ CH ₂ OC(O)		204		CH ₃ OC(O)	
192		CH ₃ OC(O)		205		(CH ₃) ₂ CHOC(O)	
193		CH ₃ CH ₂ OC(O)		206		CH ₃ OC(O)	
194		CH ₃ OC(O)		207		CH ₃ CH ₂ OC(O)	
195		CH ₃ CH ₂ OC(O)		208		(CH ₃) ₂ CHOC(O)	

【0096】

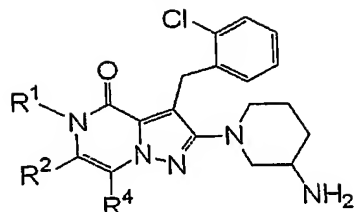
【化 16】



化合物 番号	R ¹	R ²	R ⁴	化合物 番号	R ¹	R ²	R ⁴
209	CH ₃ OC(O)CH ₂	H	H	222	CH ₃ OC(O)CH ₂		H
210	CH ₃ OC(O)CH ₂	CH ₃	H	223	CH ₃ OC(O)CH ₂		H
211	(CH ₃) ₂ CHOC(O)CH ₂	CN	H	224	CH ₃ OC(O)CH ₂		H
212	CH ₃ OC(O)CH ₂	CF ₃	H	225	CH ₃ OC(O)CH ₂		H
213	CH ₃ CH ₂ OC(O)CH ₂	CH ₃ C(O)	H	226	CH ₃ CH ₂ OC(O)CH ₂		H
214	HOC(O)CH ₂	H	H	227	CH ₃		H
215	HOC(O)CH ₂	CH ₃	H	228	CH ₃ OC(O)CH ₂		H
216		H	H	229	CH ₃		H
217		CH ₃	H	230	CH ₃ OC(O)CH ₂		H
218		CH ₃	H	231	CH ₃		H
219		H	H	232	CH ₃ OC(O)CH ₂		H
220		H	H	233		CH ₃	H
221	CH ₃ OC(O)CH ₂		H	234	CH ₃ CH ₂ OC(O)CH ₂	CH ₃	CH ₃

【0097】

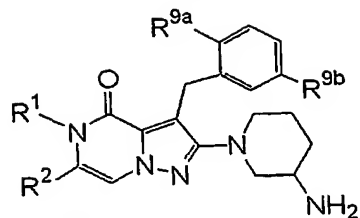
【化 17】



化合物 番号	R ¹	R ²	R ⁴	化合物 番号	R ¹	R ²	R ⁴
235	CH ₃ OC(O)CH ₂ CH ₂		H	248	CH ₃ OC(O)CH ₂	CH ₃ OC(O)	H
236	CH ₃ OC(O)CH ₂ CH ₂	CH ₃	H	249	H ₂ NC(O)CH ₂	CH ₃ OC(O)	H
237	CH ₃ CH ₂ OC(O)CH ₂ CH ₂	CN	H	250	(CH ₃) ₂ NC(O)CH ₂	CH ₃ CH ₂ OC(O)	H
238	CH ₃ OC(O)CH ₂ CH ₂	CF ₃	H	251	CH ₃ OC(O)CH ₂		H
239	CH ₃ OC(O)CH ₂ CH ₂	CH ₃ C(O)	H	252	CH ₃ OC(O)CH ₂		H
240	CH ₃ OC(O)CH ₂ CH ₂	H	H	253	CH ₃ OC(O)CH ₂		H
241	CH ₃ OC(O)(CH ₂) ₃	H	H	254		CH ₃ OC(O)	H
242	CH ₃ OC(O)CH ₂		H	255	CH ₃ OC(O)CH ₂	H ₂ N	H
243	HOC(O)CH ₂ CH ₂		H	256	CH ₃ OC(O)CH ₂	(CH ₃) ₂ N	H
244	HOC(O)CH ₂		H	257	H		H
245	CH ₃		H	258		H	H
246	CH ₃		H	259		CH ₃	H
247	CH ₃		H	260		CH ₃	CH ₃

【0098】

【化18】



化合物 番号	R ¹	R ²	R ^{9a}	R ^{9a}	化合物 番号	R ¹	R ²	R ^{9a}	R ^{9a}
261			CH ₃	H	274	CH ₃		CH ₃	H
262		CH ₃	Cl	H	275	CH ₃		Cl	H
263		CN	CH ₃	F	276	CH ₃		CH ₃	F
264		CF ₃	Cl	F	277	CH ₃		Cl	F
265		CH ₃ C(O)	CH ₃	H	278	CH ₃ O		CH ₃ OC(O)	CH ₃ H
266		H	Cl	H	279	CH ₃ CH ₂ O		CH ₃ OC(O)	Cl H
267			CH ₃	F	280	CH ₃ O		CH ₃ CH ₂ OC(O)	CH ₃ F
268		CH ₃	Cl	F	281	(CH ₃) ₂ CHO		CH ₃ OC(O)	Cl F
269		H	CH ₃	H	282	CH ₃ O			CH ₃ H
270		CN	Cl	H	283	CH ₃ CH ₂ O		CH ₃ CH ₂	Cl H
271		H	CH ₃	F	284	CH ₃ O		CN	CH ₃ F
272	H		Cl	F	285	(CH ₃) ₂ CHO		CF ₃	Cl F
273	H		CH ₃	H	286	CH ₃ O		CH ₃ C(O)	CH ₃ H

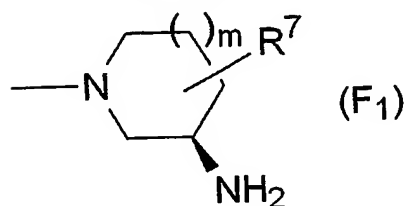
【0099】

上記の化合物番号1~286の化合物において、項[1]記載のY-NH₂に相当する部分が、無置換もしくは置換の3-アミノピロリジン-1-イル基、無置換もしくは置換の3-アミノピペリジン-1-イル基、または無置換もしくは置換の(3-アミノ)ヘキサヒドロアゼピン-1-イル基である場合は、3位アミノ基が下記式(F₁)で表される絶対配置を有する

二環性ピラゾール誘導体が、より好ましい。

【0100】

【化19】



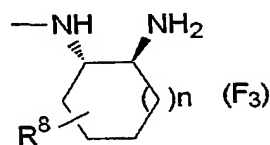
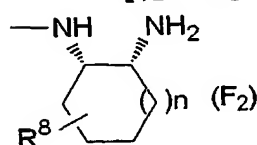
(式中、mおよびR⁷は項[1]記載と同義である。)

【0101】

また、上記の化合物番号1~286の化合物において、項[1]記載のY-NH₂に相当する部分が、無置換もしくは置換の(2-アミノシクロアルキル)アミノ基である場合は、1位および2位アミノ基が下記式(F₂)または式(F₃)で表される絶対配置を有する二環性ピラゾール誘導体が、より好ましい。

【0102】

【化20】

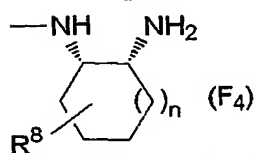


(式中、nおよびR⁸は項[1]記載と同義である。)

また、1位および2位アミノ基が下記式(F₄)で表される絶対配置を有する二環性ピラゾール誘導体がさらに好ましい。

【0103】

【化21】



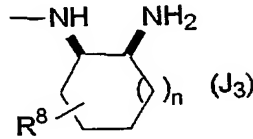
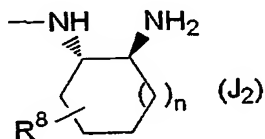
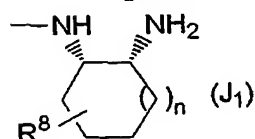
(式中、nおよびR⁸は項[1]記載と同義である。)

【0104】

なお、以下の記載中、式(J₁)および式(J₂)のように結合を実線および破線のくさび形で表記した場合はアミノ基の絶対配置を表し、式(J₃)のように結合を太線で表記した場合はアミノ基の相対配置(例えば式(J₃)は(±)-cis体を表す)を表すものとする。

【0105】

【化22】



(式中、nおよびR⁸は項[1]記載と同義である。)

【0106】

以下に、本発明における式(I)で表される二環性ピラゾール誘導体の製造法について、例を挙げて説明するが、本発明はもとよりこれに限定されるものではない。なお、本明細書において、記載の簡略化のために次の略語を使用することもある。

Boc:tert-ブトキシカルボニル基

Cbz: ベンジルオキシカルボニル基
 TBS: tert-ブチルジメチルシリル基
 Ph: フェニル基
 Bn: ベンジル基

【0107】

式(I)で表される二環性ピラゾール誘導体は公知化合物から公知の合成方法を組み合わせることにより合成することができる。例えば、次の方法により合成できる。

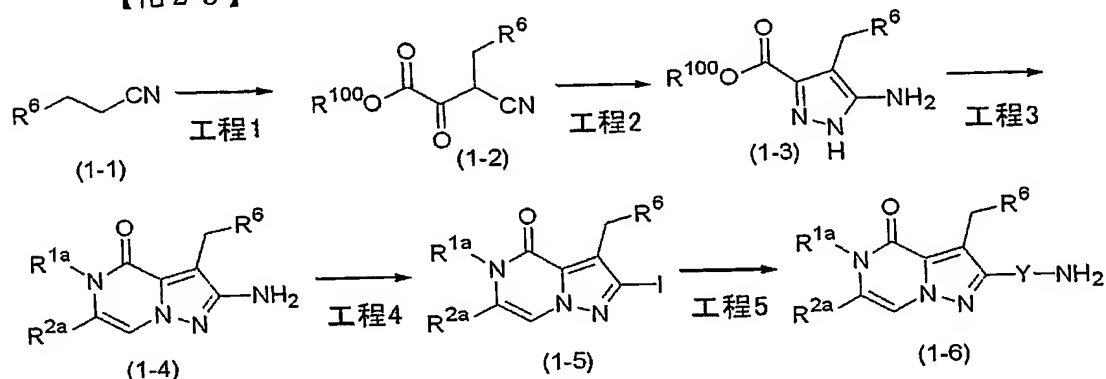
【0108】

製造法1

式(I)で表される化合物のうち、式(1-6)で表される化合物またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。

【0109】

【化23】



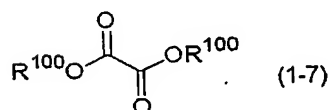
[式中、 R^6 および Y は、項 [1] 記載と同義であり、 R^{1a} は、項 [1] 記載の R^1 として表される水素原子、アルキル基、またはシクロアルキル基を表し、 R^{2a} は、項 [1] 記載の R^2 として表される水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいアラール基、置換されてもよいヘテロアリールアルキル基、または置換されてもよいヘテロアリール基を表し、 R^{100} は、メチル、エチル、またはプロピルを表す。]

1) 工程1

化合物(1-2)は、化合物(1-1)と式

【0110】

【化24】



[式中、 R^{100} は、製造法1記載と同義である。]で表される化合物(1-7)を、不活性溶媒中、塩基の存在下、反応させることにより製造することができる。塩基としては、ナトリウムエトキシド、ナトリウムメトキシド、カリウムtert-ブトキシド、水素化ナトリウム等が挙げられ、好適にはナトリウムエトキシド等が挙げられる。塩基の使用量としては、化合物(1-1)に対し通常1~5当量の範囲から選択される。化合物(1-7)の使用量としては、化合物(1-1)に対し通常0.5~3当量の範囲から選択される。不活性溶媒としては、例えば、アルコール(メタノール、エタノール、イソプロパノール等)、エーテル(テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等)、これらの混合溶媒等が挙げられる。塩基としてナトリウムエトキシドを用いる場合の不活性溶媒としては、エタノールが好ましい。反応温度としては、約50℃~約100℃の範囲から選択すること

ができる。ナトリウムエトキシドは、ナトリウムと不活性溶媒として選択されるエタノールから製造することもできる。

【0111】

2) 工程2

化合物(1-3)は、化合物(1-2)とヒドラジン・1水和物を、不活性溶媒中反応させることにより製造される。ヒドラジン・1水和物の使用量としては、化合物(1-2)に対して、通常1~3当量の範囲から選択される。不活性溶媒としては、例えば、アルコール(メタノール、エタノール、イソプロパノール等)、酢酸、これらの混合溶媒等が挙げられる。反応温度としては、約50℃~約120℃の範囲から選択されるが、通常還流下に反応を行う。

【0112】

3) 工程3

化合物(1-4)は、化合物(1-3)から下記に示す(1)~(4)の反応を行うことによって製造することができる。

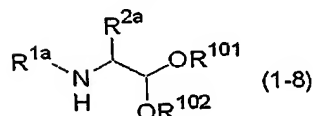
(1) 化合物(1-3)と二炭酸ジ-tert-ブチルを、塩基の存在下、不活性溶媒中反応させる。二炭酸ジ-tert-ブチルの使用量としては、化合物(1-3)に対し、通常3~6当量の範囲から選択される。不活性溶媒としては、エーテル(テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等)が挙げられる。反応温度としては、約-10℃~約40℃の範囲から選択される。

(2) 製造法1における工程3の(1)における生成物を、塩基の存在下、不活性溶媒中反応させる。塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等が挙げられる。塩基の使用量としては、通常3~10当量の範囲から選択される。不活性溶媒としては、水とアルコール(メタノール、エタノール、イソプロパノール等)の混合溶媒が挙げられる。水のアルコールに対する体積比としては、0.5~1.0の範囲から選択される。反応温度としては、約40℃~約80℃の範囲から選択される。

(3) 製造法1における工程3の(2)における生成物を、不活性溶媒中、縮合剤を用いて、必要に応じて塩基の存在下に、式

【0113】

【化25】



[式中、R¹⁰¹およびR¹⁰²は、同一でメチル、エチル、イソプロピルを表すか、または、R¹⁰¹およびR¹⁰²は、一緒になって、エチレンもしくはトリメチレンを形成していてもよく、R^{1a}およびR^{2a}は、製造法1記載と同義である。]で表される化合物(1-8)と反応させる。

塩基としては、通常の反応において塩基として使用されるものであれば特に限定されないが、例えば1-ヒドロキシベンズトリアゾール、N-メチルモルホリン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリブチルアミン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナ-5-エン、1,4-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、もしくはピコリン等の有機塩基、又は、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、もしくは水素化ナトリウム等の無機塩基等が挙げられる。縮合剤としては、実験化学講座(日本化学会編、丸善)22巻に記載されているものなどが挙げられる。例えば、シアノリン酸ジエチルもしくはジフェニルホスホリアルジド等のリン酸エステル類、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド・塩酸塩、もしくはジシクロヘキシルカルボジイミド等のカルボジイミド類、2,2'-ジピリジルジスルフィド等のジスルフィド類とトリフェトリフェニルホスフィンのよう

なホスフィン類を組み合わせたもの、N, N'-ビス(2-オキソ-3-オキサゾリジニル)ホスフィニッククロリド等のリンハライド類、アゾジカルボン酸ジエチル等のアゾジカルボン酸ジエステルとトリフェニルホスフィン等のホスフィン類を組み合わせたもの、又は、2-クロロ-1-メチルピリジニウムヨーダイド等の2-ハロー-1-低級アルキルピリジニウムハライド類等が挙げられる。不活性溶媒としては、例えばテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 4-ジオキサン、もしくは1, 2-ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒、ヘキサン、ヘプタン、トルエン、ベンゼン、もしくはキシレンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、もしくは1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素系溶媒、アセトン等のケトン系溶媒、又は、アセトニトリル、N, N'-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、もしくはヘキサメチレンホスホアミド等の非プロトン性溶媒等が挙げられ、これらの混合溶媒であってもよい。反応温度は、約-70℃～約80℃の範囲から選択される。

本工程における製造例を以下に示す。製造法1における工程3の(2)における生成物と式(1-8)の化合物を1-ヒドロキシベンズトリアゾール存在下、縮合剤として塩酸1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミドを用いて不活性溶媒中反応させる。不活性溶媒としては、ジメチルホルムアミド、エーテル(テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン等)、ハロゲン化炭化水素(ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン等)が挙げられ、好適にはジメチルホルムアミドが挙げられる。反応温度としては、約-10℃～約40℃の範囲から選択される。

(4) 製造法1における工程3の(3)における生成物を、酸の存在下、不活性溶媒中反応させる。酸としては、塩酸、りん酸、硫酸等が挙げられ、好適には塩酸が挙げられる。酸の使用量としては、通常10～20当量の範囲から選択される。不活性溶媒としては、エーテル(テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン等)が挙げられ、好適には1, 4-ジオキサンが挙げられる。また、塩化水素を含む1, 4-ジオキサンを溶媒として用いることも出来る。反応温度としては、約-10℃～約40℃の範囲から選択される。

【0114】

4) 工程4

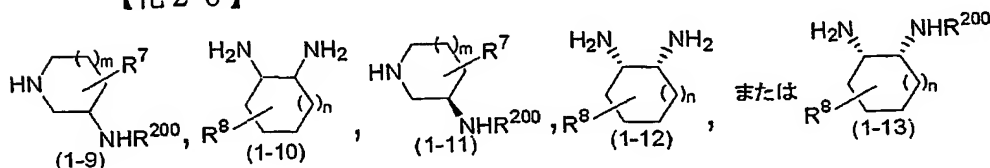
化合物(1-5)は、不活性溶媒中、化合物(1-4)とジヨードメタンおよび亜硝酸イソアミルを反応させることにより製造される。ジヨードメタンの使用量としては、化合物(1-4)に対して、通常10～50当量の範囲から選択され、溶媒として用いるともできる。亜硝酸イソアミルの使用量としては、化合物(1-4)に対して、通常1～10当量の範囲から選択される。不活性溶媒としては、トルエン、ベンゼン、もしくはキシレンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、もしくは1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素系溶媒等が挙げられる。反応温度としては、約20℃～約40℃の範囲から選択される。

5) 工程5

化合物(1-6)は、化合物(1-5)と式

【0115】

【化26】



[式中、R²⁰⁰は、Boc、またはCbzを表し、m、n、R⁷およびR⁸は、項[1]記載と同義である。]で表される化合物(1-9)、化合物(1-10)、化合物(1-11)、化合物(1-12)、または化合物(1-13)から1つ選択される化合物を、不活性溶媒中、りん酸カリウム、エチレングリコール、およびヨウ化銅の存在下反応さ

せることにより製造される。化合物(1-9)、化合物(1-10)、化合物(1-11)、化合物(1-12)、または化合物(1-13)の使用量としては、化合物(1-5)に対し通常1~5当量の範囲から選択される。りん酸カリウムの使用量としては、化合物(1-5)に対し通常1~5当量の範囲から選択される。エチレングリコールの使用量としては、化合物(1-5)に対し通常1~5当量の範囲から選択される。ヨウ化銅の使用量としては、化合物(1-5)に対し通常1~5当量の範囲から選択される。不活性溶媒としては、例えば、アルコール(メタノール、エタノール、イソプロパノール等)等が挙げられる。反応温度としては、約50℃~約150℃の範囲から選択することができる。また、オートクレーブなどの密閉反応容器で反応を行うこともできる。化合物(1-6)と化合物(1-9)、化合物(1-11)、または化合物(1-13)を反応させた場合、その生成物のR²⁰⁰は脱保護する。脱保護の方法について以下に説明する。R²⁰⁰がBocの場合、その脱保護は、不活性溶媒中、酸を作用させることにより実施できる。すなわち、酸としては、例えば塩酸またはトリフルオロ酢酸等が挙げられる。不活性溶媒としては、ハロゲン化炭化水素系溶媒(ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム等)、エーテル(1,4-ジオキサン等)、これらの混合溶媒が挙げられる。R²⁰⁰がCbzの場合、その脱保護は、J. Am. Chem. Soc. 85, 2149 (1963)、Tetrahedron Lett. 41, 3029 (2000)、Tetrahedron Lett. 36, 8677 (1995)等に記載された製造法と同様な方法によって、実施することができる。

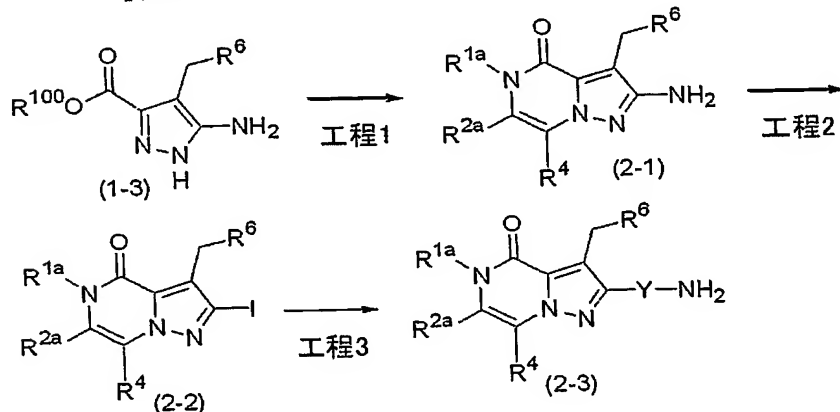
【0116】

製造法2

式(I)で表される化合物のうち、式(2-3)で表される化合物またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。

【0117】

【化27】



[式中、R¹⁰⁰、R^{1a}およびR^{2a}は、製造法1と同義であり、R⁴、R⁶およびYは、項[1]記載と同義である。]

1) 工程1

化合物(2-1)は、化合物(1-3)から下記に示す(1)~(4)の反応を行うことによって製造することができる。

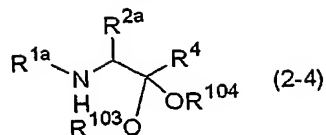
(1) 製造法1における工程3の(1)に記載された製造法と同様な方法によって、反応を行う。

(2) 製造法1における工程3の(2)に記載された製造法と同様な方法によって、反応を行う。

(3) 製造法2における工程1の(2)における生成物と式

【0118】

【化28】



[式中、 R^{103} および R^{104} は、同一でメチル、エチル、イソプロピルを表すか、または、 R^{103} および R^{104} は、一緒になって、エチレンもしくはトリメチレンを形成していてもよく、 R^{1a} および R^{2a} は、製造法1と同義であり、 R^4 は、項[1]記載と同義である。] で表される化合物(2-4)を、製造法1における工程3の(3)に記載された製造法と同様な方法によって、反応を行う。

(4) 製造法1における工程3の(4)に記載された製造法と同様な方法によって、反応を行う。

2) 工程2

製造法1における工程4に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(2-1)から化合物(2-2)を製造することができる。

3) 工程3

製造法1における工程5に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(2-2)から化合物(2-3)を製造することができる。

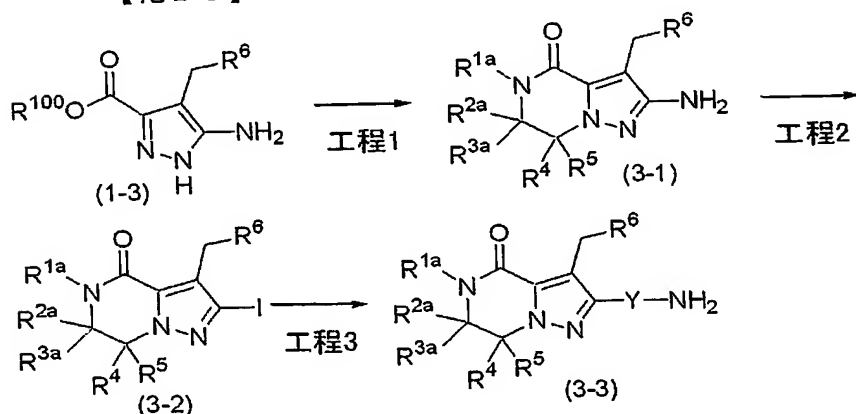
【0119】

製造法3

式(I)で表される化合物のうち、式(3-3)で表される化合物またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。

【0120】

【化29】



[式中、 R^{3a} は、製造法1記載の R^{2a} と同義であり、 R^{100} 、 R^{1a} および R^{2a} は、製造法1記載と同義であり、 R^4 、 R^5 、 R^6 および Y は、項[1]記載と同義である。]

1) 工程1

化合物(3-1)は、化合物(1-3)から下記に示す(1)～(6)の反応を行うことによって製造することができる。

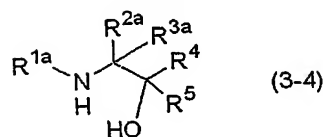
(1) 製造法1における工程3の(1)に記載された製造法と同様な方法によって、反応を行う。

(2) 製造法1における工程3の(2)に記載された製造法と同様な方法によって、反応を行う。

(3) 製造法 3 における工程 1 の (2) における生成物と式

【0121】

【化30】



[式中、 R^{1a} および R^{2a} は、製造法 1 と同義であり、 R^{3a} は、製造法 3 と同義であり、 R^4 および R^5 は、項 [1] 記載と同義である。] で表される化合物 (3-4) を、製造法 1 における工程 3 の (3) に記載された製造法と同様な方法によって、反応を行う。

(4) 製造法 3 における工程 1 の (3) における生成物を、トリフェニルホスフィン存在下、不活性溶媒中、四臭化炭素と反応させる。トリフェニルホスフィンの使用量としては、通常 1 ~ 3 当量の範囲から選択される。四臭化炭素の使用量としては、通常 1 ~ 3 当量の範囲から選択される。不活性溶媒としては、N, N'-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、もしくはアセトニトリル等の非プロトン性溶媒が挙げられる。反応温度は、約 -10℃ ~ 約 40℃ の範囲から選択される。

(5) 製造法 3 における工程 1 の (4) における反応溶液に対し、塩基を加え反応を行う。塩基としては、カリウム tert-ブトキシド、ナトリウム tert-ブトキシド、炭酸セシウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水素化ナトリウム等が挙げられ、好ましくは炭酸カリウム等が挙げられる。塩基の使用量としては、通常 1 ~ 5 当量の範囲から選択される。反応温度としては、約 30℃ ~ 約 100℃ の範囲から選択することができる。

(6) 製造法 3 における工程 1 の (5) における生成物を、製造法 1 における工程 5 に記載された製造法と同様な方法によって、脱 Boc 化を行う。

2) 工程 2

製造法 1 における工程 4 に記載された製造法と同様な方法によって、化合物 (3-1) から化合物 (3-2) を製造することができる。

3) 工程 3

製造法 1 における工程 5 に記載された製造法と同様な方法によって、化合物 (3-2) から化合物 (3-3) を製造することができる。

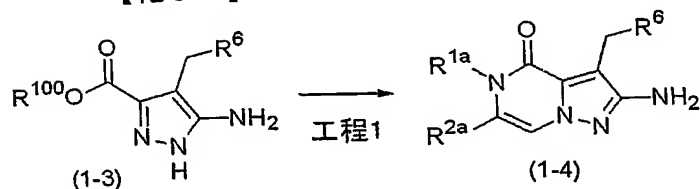
【0122】

製造法 4

製造法 1 記載の化合物 (1-4) は、下記に示される方法によって製造することもできる。

【0123】

【化31】



[式中、 R^{1a} 、 R^{2a} および R^{100} は、製造法 1 記載と同義であり、 R^6 は、項 [1] 記載と同義である。]

化合物 (1-4) は、化合物 (1-3) から下記に示す工程 1 における (1) ~ (5) の反応を行うことによって製造することができる。

1) 工程 1

(1) 製造法 1 における工程 3 の (1) に記載された製造法と同様な方法によって、反応

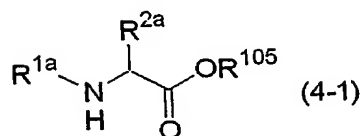
を行う。

(2) 製造法 1 における工程 3 の (2) に記載された製造法と同様な方法によって、反応を行う。

(3) 製造法 4 における工程 1 の (2) における生成物と式:

【0124】

【化32】



[式中、 R^{105} は、メチル、エチル、イソプロピルを表す。 R^{1a} および R^{2a} は、製造法 1 記載と同義である。] で表される化合物 (4-1) を、製造法 1 における工程 3 の (3) に記載された製造法と同様な方法によって、反応を行う。

(4) 製造法 4 における工程 1 の (3) における生成物と水素化ジイソブチルアルミニウムを、不活性溶媒中反応させる。水素化ジイソブチルアルミニウムの使用量としては、通常 3 ~ 10 当量の範囲から選択される。不活性溶媒としては、トルエン、キシレン、エーテル (テトラヒドロフラン等) が挙げられ、好適にはトルエンが挙げられる。反応温度としては、約 -100℃ ~ 約 0℃ の範囲から選択され、好適には、約 -80℃ ~ 約 -60℃ の範囲から選択される。

(5) 製造法 1 における工程 3 の (4) に記載された製造法と同様な方法によって、反応を行う。

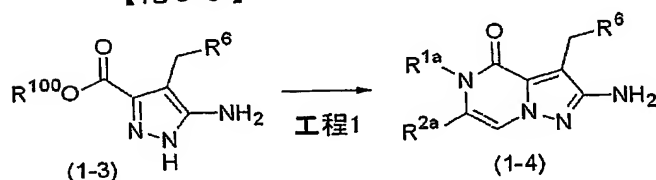
【0125】

製造法 5

製造法 1 記載の化合物 (1-4) は、下記製造法 5 に示される方法によって製造することもできる。

【0126】

【化33】



[式中、 R^{1a} 、 R^{2a} および R^{100} は、製造法 1 記載と同義であり、 R^6 は、項 [1] 記載と同義である。]

化合物 (1-4) は、化合物 (1-3) から下記に示す工程 1 における (1) ~ (5) の反応を行うことによって製造することができる。

1) 工程 1

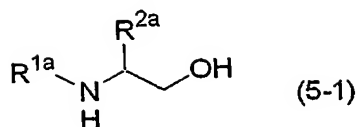
(1) 製造法 1 における工程 3 の (1) に記載された製造法と同様な方法によって、反応を行う。

(2) 製造法 1 における工程 3 の (2) に記載された製造法と同様な方法によって、反応を行う。

(3) 製造法 5 における工程 1 の (2) における生成物と式

【0127】

【化34】



[式中、 R^{1a} および R^{2a} は、製造法1記載と同義である。] で表される化合物(5-1)を、製造法1における工程3の(3)に記載された製造法と同様な方法によって、反応を行う。

(4) J. Am. Chem. Soc. 118, 12246 (1996)、J. Comb. Chem. 3, 223 (1999)、J. Comb. Chem. 5, 516 (2002)、Org. Lett. 3, 3041 (2001)、J. Org. Chem. 23, 7907 (2001) 等に記載された製造方法と同様な方法によって、製造法5における工程1の(3)における生成物のヒドロキシメチル基をホルミル基に変換する。

(5) 製造法1における工程3の(4)に記載された製造法と同様な方法によって、反応を行う。

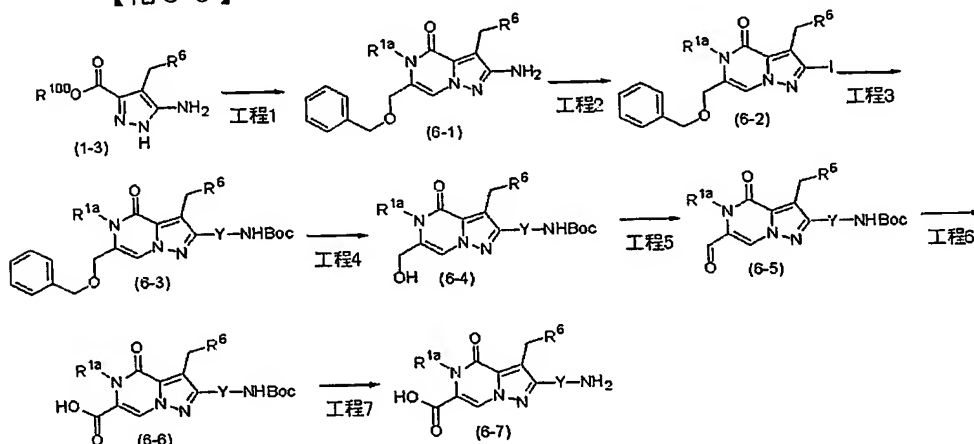
【0128】

製造法6

式(I)で表される化合物のうち、式(6-7)で表される化合物またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。

【0129】

【化35】



[式中、 R^{100} および R^{1a} は、製造法1記載と同義であり、 R^6 およびYは、項[1]記載と同義である。]

化合物(6-1)は、化合物(1-3)から下記に示す(1)~(5)の反応を行うことによって製造することができる。

1) 工程1

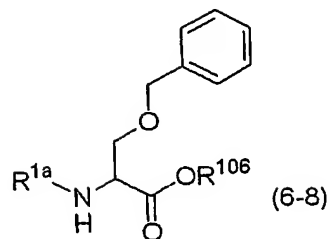
(1) 製造法1における工程3の(1)に記載された製造法と同様な方法によって、反応を行う。

(2) 製造法1における工程3の(2)に記載された製造法と同様な方法によって、反応を行う。

(3) 製造法6における工程1の(2)における生成物と式

【0130】

【化36】



[式中、 R^{1a} は、製造法1記載と同義である。 R^{106} は、メチル、エチルを表す。]で表される化合物(6-8)を、製造法1における工程3の(3)に記載された製造法と同様な方法によって、反応を行う。

(4) 製造法4における工程1の(4)に記載された製造法と同様な方法によって、反応を行う。

(5) 製造法1における工程3の(4)に記載された製造法と同様な方法によって、反応を行う。

【0131】

2) 工程2

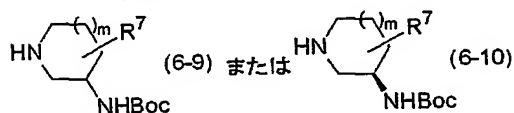
製造法1における工程4に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(6-1)から化合物(6-2)を製造することができる。

3) 工程3

製造法1における工程5に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(6-2)と式:

【0132】

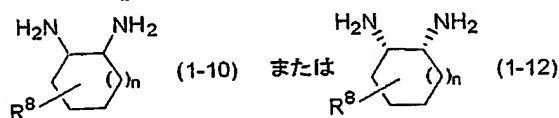
【化37】



[式中、 m および R^7 は、項[1]記載と同義である。]で表される化合物(6-9)または化合物(6-10)を反応させることにより、化合物(6-3)を製造することができる。また、化合物(6-3)は、化合物(6-2)と式

【0133】

【化38】



[式中、 n および R^8 は項[1]記載と同義である。]で表される化合物(1-10)または化合物(1-12)を反応させ、さらに製造法1における工程3の(1)に記載された製造法と同様な方法によって反応させることにより、製造することができる。

4) 工程4

Protective Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene, P. G. M. Wuts共著、第2版、John Wiley & Sons, Inc. (1991)に記載された製造方法と同様な方法によって、化合物(6-3)から化合物(6-4)を製造することができる。

【0134】

5) 工程5

J. Org. Chem. 65, 7757 (2000)、Pharmazie 55, 273 (2000)、Pharmazie 55, 645 (2000)、J. Am. Chem. Soc. 122, 7144 (2000)、Tetrahedron Lett. 36, 8513 (1995)、Tetrahedron Lett. 36, 9117 (1995)、Tetrahedron Lett. 36, 8513 (1995)等に記載された製造方法と同様な方法によって、化合物(6-4)から化合物(6-5)を製造することができる。

6) 工程6

J. Chem. Soc. Perkin Trans. I 529 (2002)、Heterocycles 32, 1933 (1991)、Synthesis 295 (1993)、Tetrahedron Lett. 35, 2959 (1994)、Tetrahedron Lett. 40, 9085 (1999)、Synthesis 1878 (1999)、Synth. Commun. 26, 2775 (1996)等に記載された製造方法と同様な方法によって、化合物(6-5)から化合物(6-6)を製造することができる。

7) 工程7

化合物(6-7)は、不活性溶媒中、酸の存在下、化合物(6-6)のBoc基を脱保護することにより製造することができる。酸としては、例えば塩酸、硫酸、またはトリフルオロ酢酸等が挙げられ、好適には塩酸、トリフルオロ酢酸等が挙げられる。酸の使用量としては、化合物(6-6)に対し通常1~大過剰の範囲から選択される。不活性溶媒としては、ハロゲン化炭化水素系溶媒(ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム等)、エーテル(1,4-ジオキサン等)、これらの混合溶媒等が挙げられる。反応温度としては、約-20℃~約30℃の範囲から選択することができる。

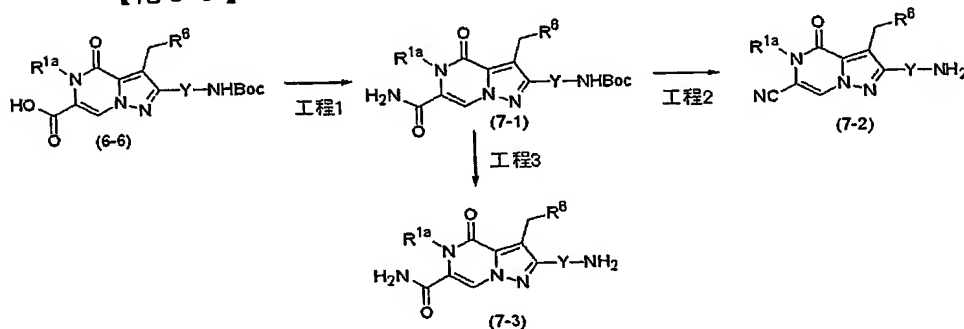
【0135】

製造法7

式(I)で表される化合物のうち、式(7-2)および式(7-3)で表される化合物またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。

【0136】

【化39】



[式中、R^{1a}は製造法1記載と同義であり、R⁶およびYは、項[1]記載と同義である。]

1) 工程1

Heterocycles 53, 797 (2000)、Bioorg. Med. Chem. Lett. 7, 739 (1997)、Org. Prep. Proced. Int. 26, 429 (1994) 等に記載された製造方法と同様な方法によって、化合物(6-6)から化合物(7-1)を製造することができる。本工程において、化合物(7-1)のBoc基が脱保護された化合物(7-3)が生成した場合には、製造法1における工程3の(1)に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(7-3)から化合物(7-1)を製造することができる。

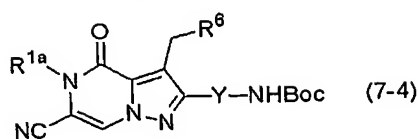
2) 工程2

Tetrahedron Lett 38, 1241 (1997)、Synth. Commun. 22, 2811 (1992)等に記載された製造方法と同様な方法によって、化合物(7-1)から化合物(7-2)を製造することができる。

本工程において、化合物(7-2)がBoc基で保護された式

【0137】

【化40】



[式中、 R^{1a} は、製造法1記載と同義であり、 R^6 およびYは、項[1]記載と同義である。] で表される化合物(7-4)が生成した場合には、製造法6における工程7に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(7-4)から化合物(7-2)を製造することができる。

3) 工程3

製造法6における工程7に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(7-1)から化合物(7-3)を製造することができる。

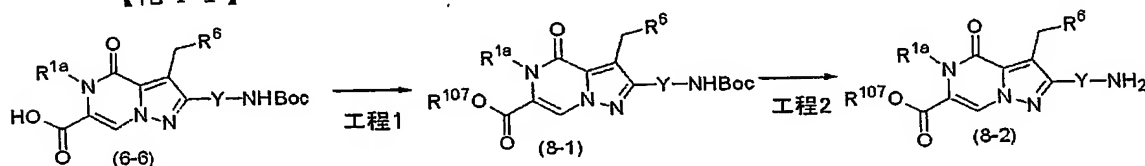
【0138】

製造法8

式(I)で表される化合物のうち、式(8-2)で表される化合物またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。

【0139】

【化41】



[式中、 R^{1a} は製造法1記載と同義であり、 R^6 およびYは、項[1]記載と同義であり、 $C(O)OR^{107}$ は、項[1]記載の R^2 および R^3 として表される置換されてもよいアルコキシカルボニル基または置換されてもよいアリールオキシカルボニル基を表す。]

1) 工程1

"Comprehensive Organic transformation", R. C. ラロック著, VCH publisher Inc., 96 6-972 (1989) に記載等に記載された製造方法と同様な方法によって、化合物(6-6)から化合物(8-1)を製造することができる。

2) 工程2

製造法6における工程7に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(8-1)から化合物(8-2)を製造することができる。

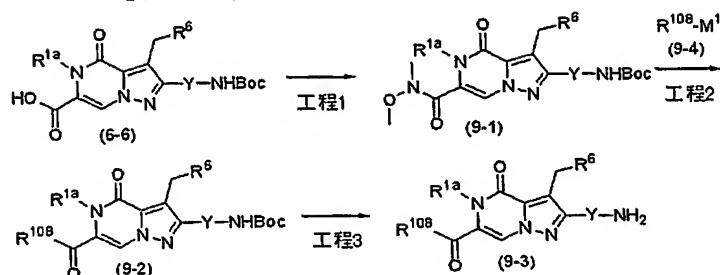
【0140】

製造法9

式(I)で表される化合物のうち、式(9-3)で表される化合物またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。

【0141】

【化 4 2】



[式中、 R^{1a} は製造法1記載と同義であり、 R^6 およびYは、項[1]記載と同義であり、 M^1 は、リチウム、マグネシウムクロライド、またはマグネシウムブロマイドを表し、 $C(O)R^{108}$ は、項[1]記載の R^2 および R^3 として表される置換されてもよいアルキルカルボニル基、置換されてもよいアロイル基、または置換されてもよいヘテロアリールカルボニル基を表す。]

1) 工程1～工程2

Bioorg. Med. Chem. Lett. 11, 2951 (2001)、Tetrahedron Letters 42, 8955 (2001)、Synthesis 1852 (2000)、Organic Letters 2, 4091 (2000)、Tetrahedron Letters 42, 5609 (2001)、Synthesis 2239 (2001)、Synlett 5, 715 (2002)、J. Org. Chem. 67, 5032 (2002)、Bioorg. Med. Chem. Lett. 11, 287 (2001)、Tetrahedron Letters 42, 3763 (2001)等に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(6-6)から化合物(9-2)を製造することができる。化合物(9-4)は、市販品を用いるか、実験化学講座(日本化学会編、丸善)25巻等に記載された方法によって製造することができる。

2) 工程3

製造法6における工程7に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(9-2)から化合物(9-3)を製造することができる。

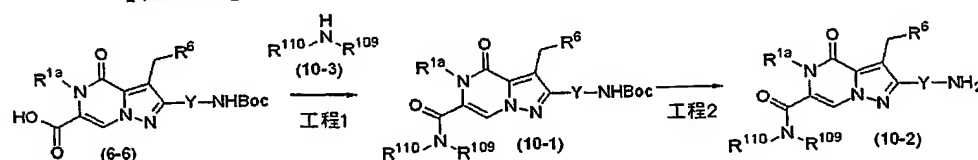
【0142】

製造法10

式(I)で表される化合物のうち、式(10-2)で表される化合物またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。

【0143】

【化 4 3】



[式中、 R^{1a} は製造法1記載と同義であり、 R^6 およびYは、項[1]記載と同義であり、 $C(O)NR^{109}R^{110}$ は、項[1]記載の R^2 および R^3 として表される置換されてもよいカルバモイル基を表す。]

1) 工程1

"Comprehensive Organic transformation", R. C. ラロック著, VCH publisher Inc., 972-976 (1989) に記載等に記載された製造方法と同様な方法によって、化合物(6-6)から化合物(10-1)を製造することができる。

2) 工程2

製造法6における工程7に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(10-1)から化合物(10-2)を製造することができる。

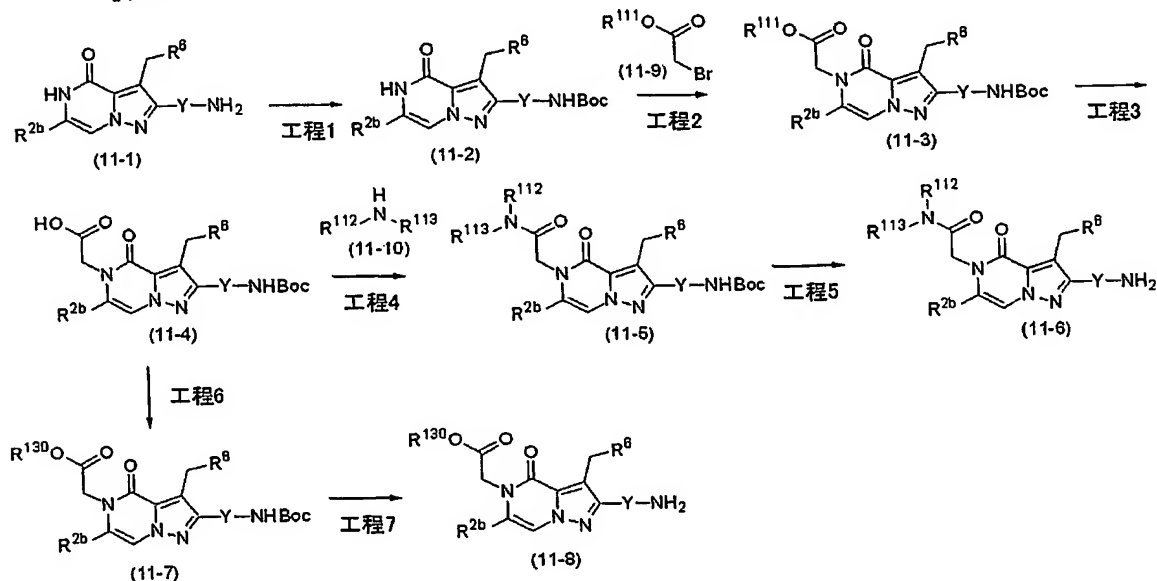
【0144】

製造法 11

式 (I) で表される化合物のうち、式 (11-6) で表される化合物またはその塩、および式 (11-8) で表される化合物またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。

【0145】

【化 4 4】



[式中、R⁶ および Y は、項 [1] 記載と同義であり、R^{2b} は、項 [1] 記載の R² および R³ として表される水素原子、シアノ基、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいアラルキル基、置換されてもよいカルバモイル基、置換されてもよいアルキルカルボニル基、置換されてもよいアロイル基、置換されてもよいヘテロアリールカルボニル基、置換されてもよいヘテロアリールアルキル基、または置換されてもよいヘテロアリール基を表し、C(O)NR¹¹²R¹¹³ は、項 [1] 記載の R¹ として表される置換されてもよいカルバモイル基、置換されてもよいアリールアミノカルボニル基、または置換されてもよい含窒素ヘテロアリールアミノカルボニル基を表し、R¹¹¹ は、メチル、エチルを表し、C(O)OR¹³⁰ は、項 [1] 記載の R¹ として表される置換されてもよいアルコキシカルボニル基を表す。]

【0146】

1) 工程 1

製造法 1 における工程 3 の (1) に記載された製造法と同様な方法によって、化合物 (11-1) から化合物 (11-2) を製造することができる。化合物 (11-1) は、R^{1a} が水素原子である化合物 (1-6)、R^{1a} が水素原子である化合物 (7-2)、R^{1a} が水素原子である化合物 (7-3)、R^{1a} が水素原子である化合物 (9-3)、または R^{1a} が水素原子である化合物 (10-2) を表す。

2) 工程 2

化合物 (11-3) は、不活性溶媒中、塩基の存在下、化合物 (11-2) および化合物 (11-9) を反応させることにより製造することができる。塩基としては、カリウム *tert*-ブトキシド、ナトリウム *tert*-ブトキシド、炭酸セシウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、ナトリウムフェノキシド、カリウムフェノキシド、水素化ナトリウム等が挙げられる。塩基の使用量としては、化合物 (11-2) に対し通常 1~5 当量の範囲から選択される。不活性溶媒としては、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ジメチルホルムアミド、これらの混合溶媒等が挙げられる。反応温度としては、約 10℃~約 50℃の範囲か

ら選択することができる。

3) 工程 3

J. Org. Chem. 61, 215 (1996)、J. Org. Chem. 61, 9437 (1996)、J. Org. Chem. 59, 6147 (1994)等に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(11-3)から化合物(11-4)を製造することができる。

4) 工程 4

製造法10における工程1に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(11-4)から化合物(11-5)を製造することができる。

5) 工程 5

製造法6における工程7に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(11-5)から化合物(11-6)を製造することができる。

6) 工程 6

製造法8における工程1に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(11-4)から化合物(11-7)を製造することができる。

7) 工程 7

製造法6における工程7に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(11-7)から化合物(11-8)を製造することができる。

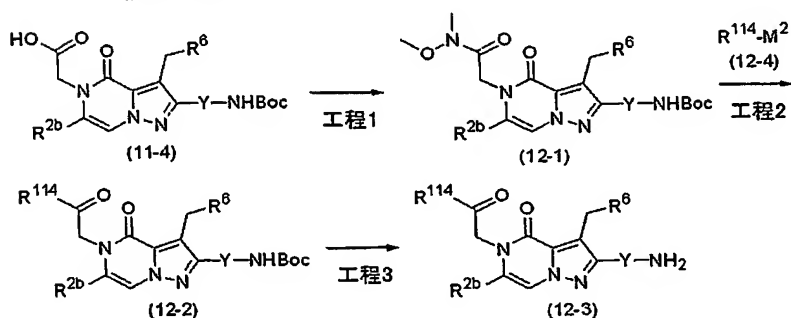
【0147】

製造法12

式(I)で表される化合物のうち、式(12-3)で表される化合物またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。

【0148】

【化45】



[式中、R⁶ およびYは、項[1]記載と同義であり、R^{2b} は、製造法11記載と同義であり、M² は、リチウム、マグネシウムクロライド、またはマグネシウムプロマイドを表し、C(O)R¹¹⁴ は、項[1]記載のR¹として表される置換されてもよいアロイル基または置換されてもよいヘテロアリアルカルボニル基を表す。]

1) 工程1～工程2

製造法9における工程1～工程2に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(11-4)から化合物(12-2)を製造することができる。化合物(12-4)は、市販品を用いるか、実験化学講座(日本化学会編、丸善)25巻等に記載された方法によって製造することができる。

2) 工程 3

製造法6における工程7に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(12-2)から化合物(12-3)を製造することができる。

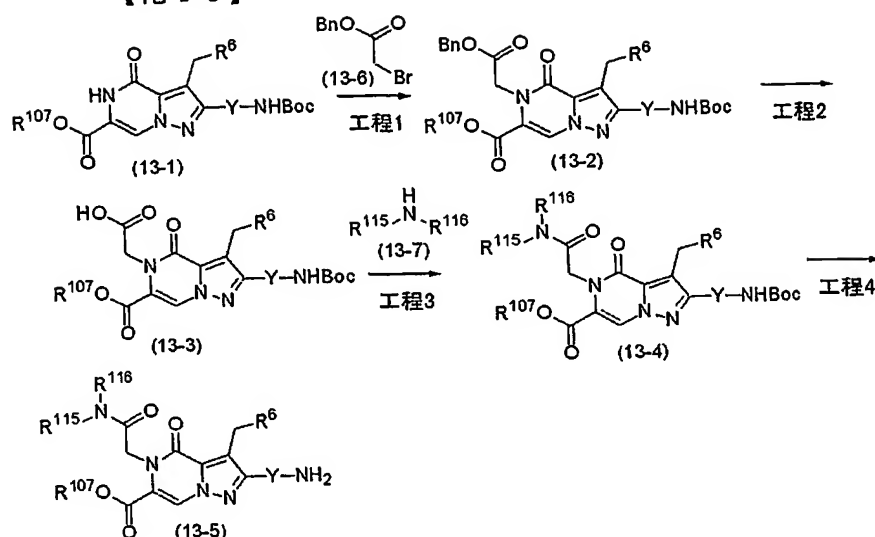
【0149】

製造法13

式(I)で表される化合物のうち、式(13-5)で表される化合物またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。

【0150】

【化46】



[式中、R⁶ およびYは、項 [1] 記載と同義であり、C(O)OR¹⁰⁷ は、製造法 8 記載と同義であり、C(O)NR¹¹⁵R¹¹⁶ は、項 [1] 記載のR¹ として表される置換されてもよいカルバモイル基、置換されてもよいアリールアミノカルボニル基または置換されてもよい含窒素ヘテロアリールアミノカルボニル基を表す。]

1) 工程 1

製造法 11 における工程 2 に記載された製造法と同様な方法によって、化合物 (13-1) から化合物 (13-2) を製造することができる。化合物 (13-1) は、R^{1a} が水素原子である化合物 (8-1) を表す。

2) 工程 2

Protective Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene, P. G. M. Wuts 共著、第 2 版、John Wiley & Sons, Inc. (1991) 等に記載された製造法と同様な方法によって、化合物 (13-2) から化合物 (13-3) を製造することができる。

3) 工程 3

製造法 10 における工程 1 に記載された製造法と同様な方法によって、化合物 (13-3) から化合物 (13-4) を製造することができる。

4) 工程 4

製造法 6 における工程 7 に記載された製造法と同様な方法によって、化合物 (13-4) から化合物 (13-5) を製造することができる。

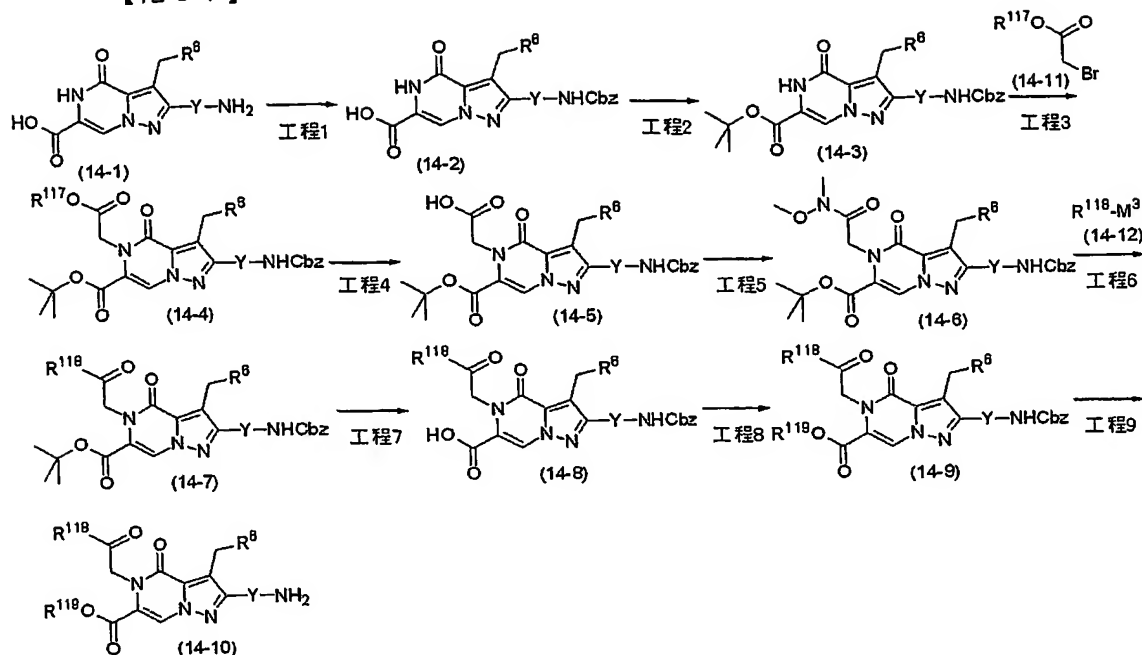
【0151】

製造法 14

式 (I) で表される化合物のうち、式 (14-10) で表される化合物またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。

【0152】

【化 47】



[式中、 R^6 および Y は、項 [1] 記載と同義であり、 $C(O)OR^{119}$ は、製造法 8 記載と同義であり、 $C(O)R^{118}$ は、項 [1] 記載の R^1 として表される置換されてもよいアロイル基または置換されてもよいヘテロアリールカルボニル基を表し、 M^3 は、リチウム、マグネシウムクロライド、またはマグネシウムプロマイドを表し、 R^{117} は、メチル、エチルを表す。]

1) 工程 1

Protective Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene, P. G. M. Wuts 共著、第 2 版、John Wiley & Sons, Inc. (1991) 等に記載された製造法と同様な方法によって、化合物 (14-1) から化合物 (14-2) を製造することができる。化合物 (14-1) は、 R^{1a} が水素原子である化合物 (6-7) を表す。

2) 工程 2

Protective Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene, P. G. M. Wuts 共著、第 2 版、John Wiley & Sons, Inc. (1991) 等に記載された製造法と同様な方法によって、化合物 (14-2) から化合物 (14-3) を製造することができる。

3) 工程 3

製造法 11 における工程 2 に記載された製造法と同様な方法によって、化合物 (14-3) から化合物 (14-4) を製造することができる。

4) 工程 4

製造法 11 における工程 3 に記載された製造法と同様な方法によって、化合物 (14-4) から化合物 (14-5) を製造することができる。

5) 工程 5 ~ 工程 6

製造法 9 における工程 1 ~ 工程 2 に記載された製造法と同様な方法によって、化合物 (14-5) から化合物 (14-7) を製造することができる。

7) 工程 7

Protective Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene, P. G. M. Wuts 共著、第 2 版、John Wiley & Sons, Inc. (1991) 等に記載された製造法と同様な方法によって、化合物 (14-7) から化合物 (14-8) を製造することができる。

8) 工程 8

製造法 8 における工程 1 に記載された製造法と同様な方法によって、化合物 (14-8) から化合物 (14-9) を製造することができる。

から化合物(14-9)を製造することができる。

9) 工程9

Protective Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene, P. G. M. Wuts共著、第2版、John Wiley & Sons, Inc. (1991)等に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(14-9)から化合物(14-10)を製造することができる。

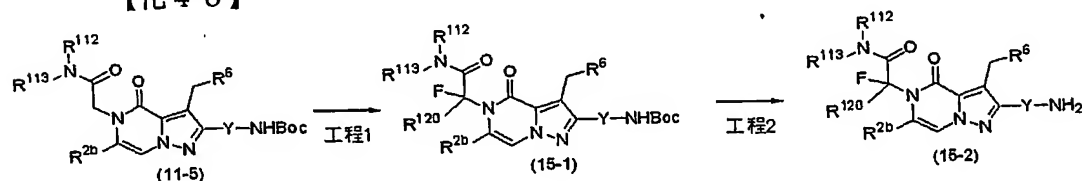
【0153】

製造法15

式(I)で表される化合物のうち、式(15-2)で表される化合物またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。

【0154】

【化48】



[式中、R⁶ およびYは、項[1]記載と同義であり、C(O)NR¹¹²R¹¹³ およびR^{2b} は、製造法11記載と同義であり、R¹²⁰ は、水素原子またはフッ素原子を表す。]

1) 工程1

Angew. Chem. 108, 1082 (1996)、Bioorg. Med. Chem. Lett. 8, 3275 (1998)、Tetrahedron Lett. 32, 1779 (1991)等に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(11-5)から化合物(15-1)を製造することができる。

2) 工程2

製造法6における工程7に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(15-1)から化合物(15-2)を製造することができる。

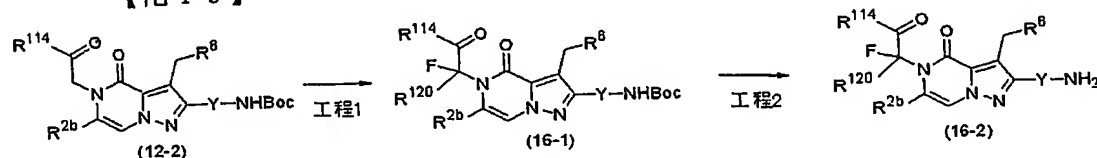
【0155】

製造法16

式(I)で表される化合物のうち、式(16-2)で表される化合物またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。

【0156】

【化49】



[式中、R⁶ およびYは、項[1]記載と同義であり、R^{2b} は、製造法11記載と同義であり、C(O)R¹¹⁴ は、製造法12記載と同義であり、R¹²⁰ は、製造法15記載と同義である。]

1) 工程1

製造法15における工程1に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(12-2)から化合物(16-1)を製造することができる。

2) 工程2

製造法6における工程7に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(16-1)から化合物(16-2)を製造することができる。

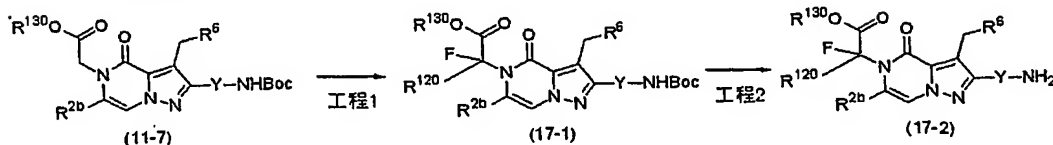
【0157】

製造法17

式 (I) で表される化合物のうち、式 (17-2) で表される化合物またはその塩は、例えば下記に示す方法に従って製造することができる。

【0158】

【化50】



[式中、 R^6 および Y は、項 [1] 記載と同義であり、 R^{2b} および $C(O)OR^{130}$ は、製造法 11 記載と同義であり、 R^{120} は、製造法 15 記載と同義である。]

1) 工程 1

製造法 15 における工程 1 に記載された製造法と同様な方法によって、化合物 (11-7) から化合物 (17-1) を製造することができる。

2) 工程 2

製造法 6 における工程 7 に記載された製造法と同様な方法によって、化合物 (17-1) から化合物 (17-2) を製造することができる。

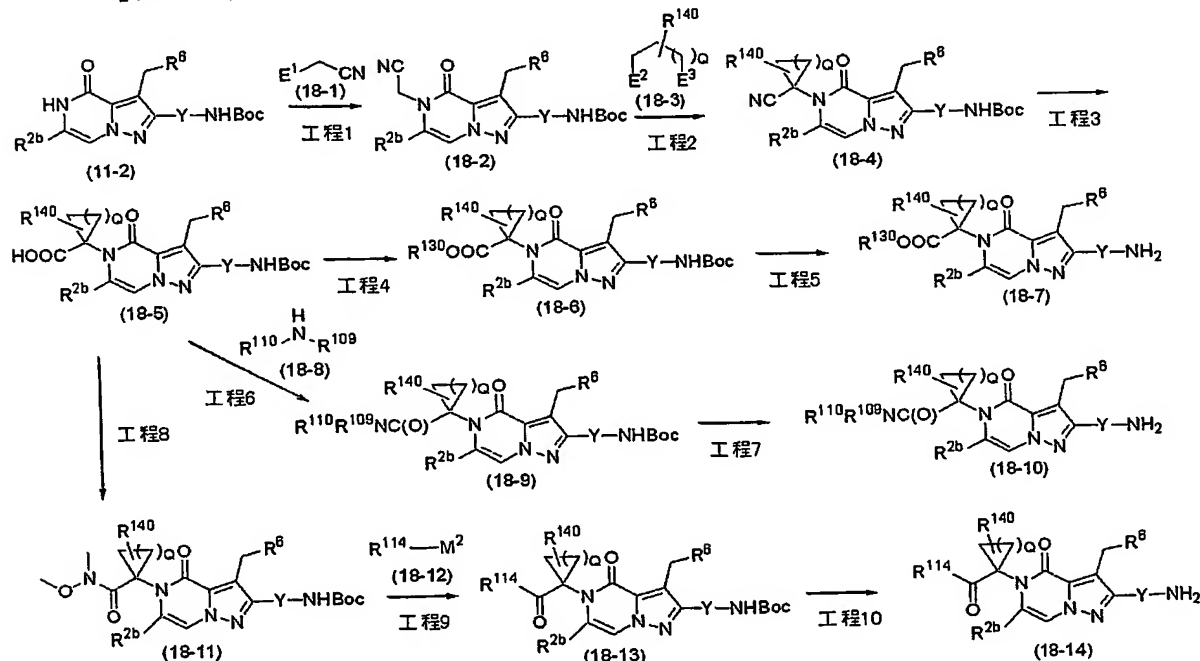
【0159】

製造法 18

式 (I) で表される化合物のうち、式 (18-7) で表される化合物またはその塩、式 (18-10) で表される化合物またはその塩、および式 (18-14) で表される化合物またはその塩は、例えば下記に示す方法に従って製造することができる。

【0160】

【化51】



[式中、 R^6 および Y は、項 [1] 記載と同義であり、 $C(O)NR^{109}R^{110}$ は、製造法 10 記載と同義であり、 R^{2b} および $C(O)OR^{130}$ は、製造法 11 記載と同義であり、 $C(O)R^{114}$ は、製造法 12 記載と同義であり、 R^{140} は、アルキル基を表し、 E^1 は、塩素原子、臭素原子、またはヨウ素原子を表し、 E^2 および E^3 は、臭素原子、ヨウ素原子、メタンスルホニルオキシ基、または p -トルエンスルホニルオキシ基を表し、 Q は、1、2、3、または 4 を表す。]

1) 工程 1

製造法 11 における工程 2 に記載された製造法と同様な方法によって、化合物 (11-2) から化合物 (18-2) を製造することができる。

2) 工程 2

式 (18-4) の化合物は、不活性溶媒中、塩基の存在下、式 (18-2) の化合物と、式 (18-3) の化合物とを反応させることにより製造することができる。塩基としては、水素化ナトリウム、もしくは水素化カリウム等の水素化アルカリ金属、*t*-ブトキシカリウム等のアルコキシアルカリ金属、エチルマグネシウムブロマイド等のグリニヤ試薬、またはブチルリチウム等の有機リチウム試薬等が挙げられる。不活性溶媒としては、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、もしくは 1, 4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、ジメチルホルムアミド等の非プロトン性溶媒、またはジクロロメタン、もしくはジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素系溶媒等が挙げられ、これらの混合溶媒であってもよい。反応温度は、約 0℃～約 80℃の範囲から選択される。

【0161】

3) 工程 3

式 (18-5) の化合物は、不活性溶媒中、酸または塩基の存在下、式 (18-4) の化合物を加水分解させることにより製造することができる。酸としては、塩酸、または硫酸等が挙げられる。塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、水酸化カリウム、もしくは水酸化バリウムなどの水酸化アルカリ金属、または水酸化アルカリ金属の水溶液等が挙げられる。酸の存在下における加水分解時の不活性溶媒としては、水溶媒、または酢酸もしくはプロピオン酸等の有機酸が挙げられ、これらの混合溶媒であってもよい。塩基の存在下における加水分解時の不活性溶媒としては、水溶媒、エタノール、イソプロパノール、もしくはエチレングリコール等のアルコール性溶媒、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒等が挙げられ、これらの混合溶媒であってもよい。反応温度は、約 50℃～約 250℃の範囲から選択される。本工程において、化合物 (18-5) の Boc 基が脱保護された場合には、製造法 1 における工程 3 の (1) に記載された製造法と同様な方法によって、Boc 化を行い、化合物 (18-5) を製造することができる。

【0162】

4) 工程 4

製造法 8 における工程 1 に記載された製造法と同様な方法によって、化合物 (18-5) から化合物 (18-6) を製造することができる。

5) 工程 5

製造法 6 における工程 7 に記載された製造法と同様な方法によって、化合物 (18-6) から化合物 (18-7) を製造することができる。

6) 工程 6

製造法 10 における工程 1 に記載された製造法と同様な方法によって、化合物 (18-5) から化合物 (18-9) を製造することができる。

7) 工程 7

製造法 6 における工程 7 に記載された製造法と同様な方法によって、化合物 (18-9) から化合物 (18-10) を製造することができる。

8) 工程 8～工程 9

製造法 9 における工程 1～工程 2 に記載された製造法と同様な方法によって、化合物 (18-5) から化合物 (18-13) を製造することができる。

9) 工程 10

製造法 6 における工程 7 に記載された製造法と同様な方法によって、化合物 (18-13) から化合物 (18-14) を製造することができる。

【0163】

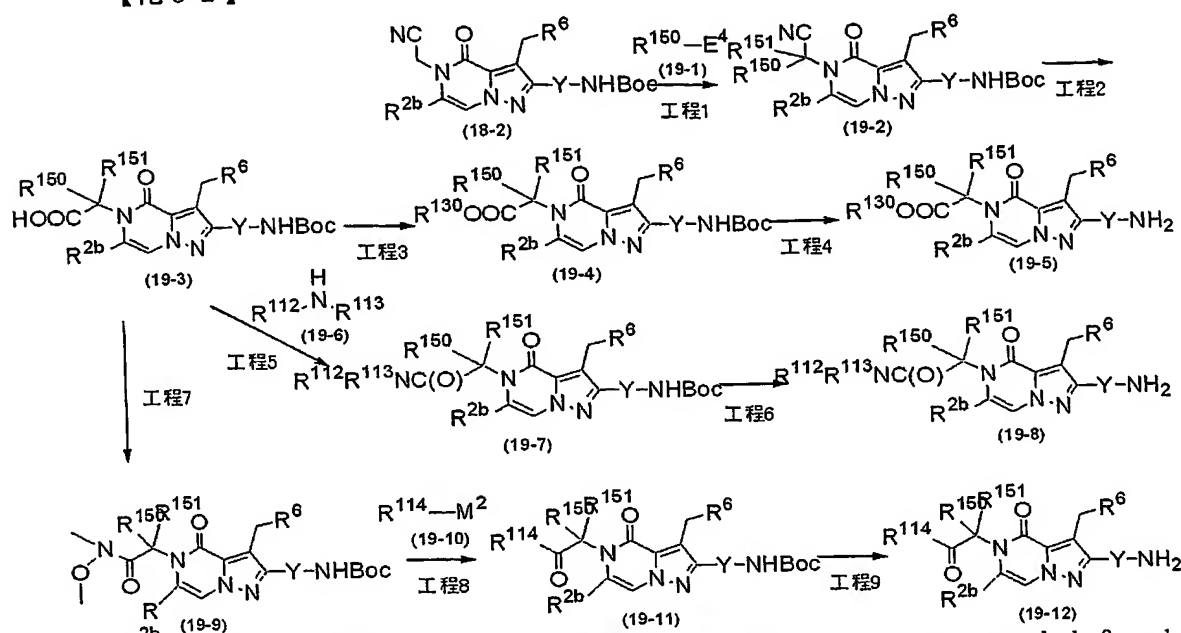
製造法 19

式 (I) で表される化合物のうち、式 (19-5) で表される化合物またはその塩、式 (

19-8)で表される化合物またはその塩、および式(19-12)で表される化合物またはその塩は、例えば下記に示す方法に従って製造することができる。

【0164】

【化52】



[式中、 R^6 および Y は、項 [1] 記載と同義であり、 $C(O)NR^{112}R^{113}$ は、製造法10記載と同義であり、 R^{2b} および $C(O)OR^{130}$ は、製造法11記載と同義であり、 $C(O)R^{114}$ は、製造法12記載と同義であり、 M^2 は、製造法12記載と同義であり、 R^{150} は、項 [1] 記載の R^1 として表されるアルキル基を表し、 R^{151} は、水素原子または R^{150} と同一のアルキル基を表し、 E^4 は、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、メタンスルホニルオキシ基、または p -トルエンスルホニルオキシ基を表す。]

1) 工程1

Heteroatom Chem. 6, 71 (1995)、Tetrahedron Lett. 37, 3307 (1996)、Bull. Soc. Chim. Fr. 350 (1987)、等に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(18-2)から化合物(19-2)を製造することができる。

2) 工程2

Tetrahedron 55, 5623 (1999)、Bioorg. Med. Chem. Lett. 7, 2477 (1997)、“Comprehensive Organic transformation”, R. C. ラロック著, VCH publisher Inc., 972-976 (1989)、等に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(19-2)から化合物(19-3)を製造することができる。本工程において、化合物(19-3)の Boc 基が脱保護された場合には、製造法1における工程3の(1)に記載された製造法と同様な方法によって、 Boc 化を行い、化合物(19-3)を製造することができる。

3) 工程3

製造法18における工程4に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(19-3)から化合物(19-4)を製造することができる。

4) 工程4

製造法6における工程7に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(19-4)から化合物(19-5)を製造することができる。

5) 工程5

製造法10における工程1に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(19-3)から化合物(19-7)を製造することができる。

6) 工程6

製造法6における工程7に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(19-7)

から化合物(19-8)を製造することができる。

7) 工程7~8

製造法9における工程1~工程2に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(19-3)から化合物(19-11)を製造することができる。

8) 工程9

製造法6における工程7に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(19-11)から化合物(19-12)を製造することができる。

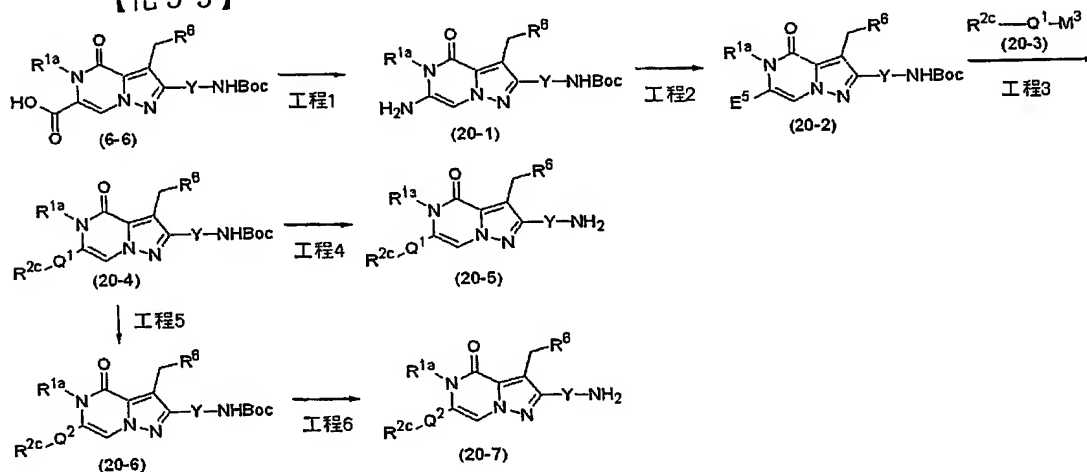
【0165】

製造法20

式(I)で表される化合物のうち、式(20-5)で表される化合物またはその塩、および式(20-7)で表される化合物またはその塩は、例えば下記に示す方法に従って製造することができる。

【0166】

【化53】



[式中、 R^6 および Y は、項 [1] 記載と同義であり、 R^{1a} は、製造法1記載と同義であり、 $R^{2c}-Q^1$ は、項 [1] 記載の R^2 および R^3 として表される置換されてもよいアリールオキシ基、置換されてもよいアリールチオ基、置換されてもよいヘテロアリールオキシ基を表し、 $R^{2c}-Q^2$ は、項 [1] 記載の R^2 および R^3 として表される置換されてもよいアリールスルホニル基を表し、 E^5 は、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を表し、 M^3 は、リチウム、カリウム、セシウムを表す。]

1) 工程1

"Comprehensive Organic transformation", R. C. ラロック著, VCH publisher Inc., 97 2-976 (1989)、Eur. J. Org. Chem. 1353 (2000)等に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(6-6)から化合物(20-1)を製造することができる。本工程において、化合物(20-1)のBoc基が脱保護された場合には、製造法1における工程3の(1)に記載された製造法と同様な方法によって、Boc化を行い、化合物(20-1)を製造することができる。

2) 工程2

"Comprehensive Organic transformation", R. C. ラロック著, VCH publisher Inc., 97 2-976 (1989)、Eur. J. Org. Chem. 1353 (2000)等に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(20-1)から化合物(20-2)を製造することができる。本工程において、化合物(20-2)のBoc基が脱保護された場合には、製造法1における工程3の(1)に記載された製造法と同様な方法によって、Boc化を行い、化合物(20-2)を製造することができる。

3) 工程3

Heterocycles 52, 253 (2000)等に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(20-2)から化合物(20-4)を製造することができる。

4) 工程4

製造法6における工程7に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(20-4)から化合物(20-5)を製造することができる。

5) 工程5

化合物(20-4)の Q^1 が硫黄原子の場合、"Comprehensive Organic transformation", R. C. ラロック著, VCH publisher Inc., 972-976 (1989)、Eur. J. Org. Chem. 1353 (2000)等に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(20-4)の Q^1 をスルホキサイドに変換した化合物(20-6)を製造することができる。

6) 工程6

製造法6における工程7に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(20-6)から化合物(20-7)を製造することができる。

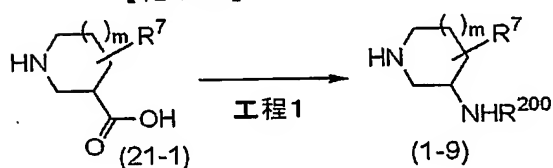
【0167】

製造法21

化合物(1-9)は、例えば下記に示す方法に従って製造することができる。

【0168】

【化54】



[式中、 R^{200} は、製造法1記載と同義であり、 R^7 および m は項[1]記載と同義である。]

1) 工程1

J. Org. Chem. 58, 879 (1993)等に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(21-1)から化合物(1-9)を製造することができる。

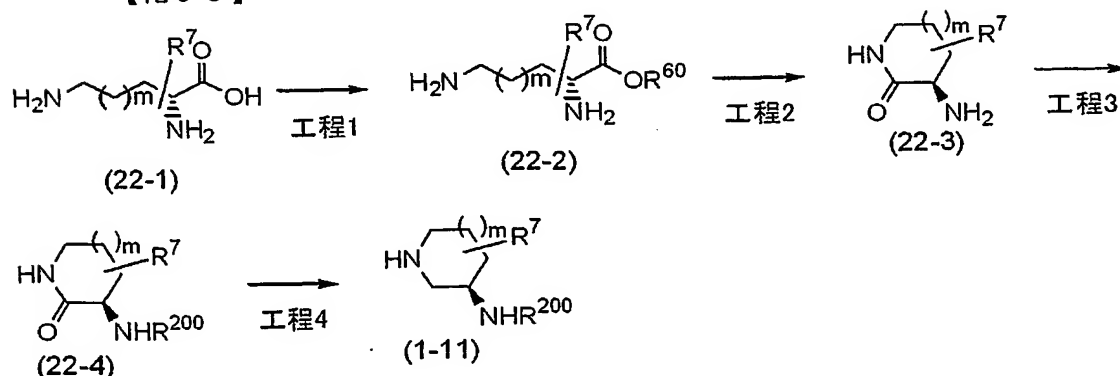
【0169】

製造法22

化合物(1-11)は、例えば下記に示す方法に従って製造することができる。

【0170】

【化55】



[式中、 R^{200} は、製造法1記載と同義であり、 R^7 および m は項[1]記載と同義であり、 R^{60} は、メチル、エチルを表す。]

1) 工程 1

化合物(22-2)は、アルコール溶媒中、化合物(22-1)を塩化チオニルと反応させることにより、製造することができる。アルコール溶媒としては、メタノール、エタノールが挙げられる。塩化チオニルの使用量としては、化合物(22-1)に対し通常2~10当量の範囲から選択される。反応温度としては、約-90℃~約30℃の範囲から選択することができる。

【0171】

2) 工程 2

化合物(22-3)は、水溶媒中、化合物(22-2)を塩基と反応させることにより、製造することができる。塩基としては、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等が挙げられる。反応温度は、約30℃~約100℃の範囲から選択することができる。

【0172】

3) 工程 3

「Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.)」などに記載されている方法等と同様な方法によって、化合物(22-3)から化合物(22-4)を製造することができる。

【0173】

4) 工程 4

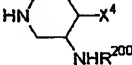
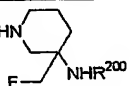
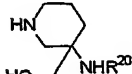
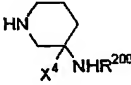
化合物(1-11)は、不活性溶媒中、化合物(22-4)を還元剤と反応させることにより、製造することができる。還元剤としては、水素化リチウムアルミニウム、またはジボラン等が挙げられる。不活性溶媒としては、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、これらの混合溶媒等が挙げられる。反応温度としては、例えば、水素化リチウムアルミニウムを用いる場合は約-20℃~約40℃の範囲から選択され、ジボランを用いる場合は約50℃~約80℃の範囲から選択される。

【0174】

化合物(1-9)の具体的な例として、化合物(1-9a)から化合物(1-9j)の合成例を以下に示す。化合物(1-9a)から化合物(1-9j)は、薬学上許容される塩を含む。

【0175】

【化56】

化合物	製造方法	化合物	製造方法
 (1-9a): $X^4 = CH_3$ (1-9b): $X^4 = CH_2CH_3$ (1-9c): $X^4 = CH_2CH_2OH$ (1-9d): $X^4 = CH_2CH_2F$ (1-9e): $X^4 = H$	WO 02/48138 J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999)	 (1-9g)	化合物(1-9f)を出発原料に、例えば J. Org. Chem. 44, 3872 (1979). J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999) に記載の方法に従う。
 (1-9f)	J. Org. Chem. 44, 2732 (1979) J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999)	 (1-9h): $X^4 = CH_3$ (1-9i): $X^4 = CH_2CH_3$ (1-9j): $X^4 = CH_2CH_2CH_3$	Arch. Pharm. 322, 499 (1989) J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999)

[式中、 R^{200} は、BocまたはCbzを表す。]

【0176】

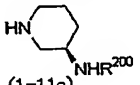
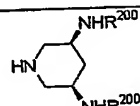
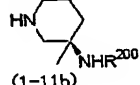
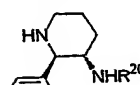
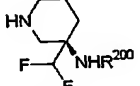
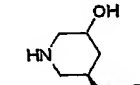
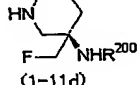
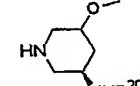
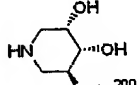
化合物(1-9e)の塩酸塩は、市販品を用いることもできる。また、化合物(1-9)は、置換DL-オルニチンから、公知の方法で合成することもできる。具体的には「Comprehensive Organic transformation», R. C. ラロック著, VCH publisher Inc., 1989に記載されている方法等が挙げられる。

【0177】

化合物(1-11)の具体的な例として、化合物(1-11a)から化合物(1-11i)の合成例を以下に示す。化合物(1-11a)から化合物(1-11i)は、薬学上許容される塩を含む。

【0178】

【化57】

化合物	製造方法	化合物	製造方法
 (1-11a)	WO 01/27082 J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999)	 (1-11f)	Chem. Eur. J. 6, 2830 (2000) WO 00/26332 J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999)
 (1-11b)	Int. J. Peptide Protein Res. 40, 119 (1992) WO 01/27082 J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999)	 (1-11g)	特表2002-525325 J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999)
 (1-11c)	US 4413141 WO 01/27082 J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999)	 (1-11h)	Bull. Chem. Soc. Jpn. 53, 2605 (1980) J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999)
 (1-11d)	Tetrahedron: Asymmetry 8, 327 (1997) WO 01/27082 J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999)	 (1-11i)	化合物(1-11h)を出発原料に、例えば J. Am. Chem. Soc. 80, 2584 (1958), J. Chem. Soc. PT1 499 (1972), J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999) に記載の方法に従う。
 (1-11e)	Tetrahedron: Asymmetry 11, 567 (2000) J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999)		

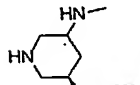
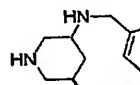
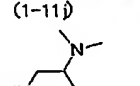
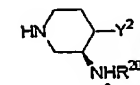
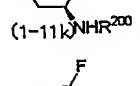
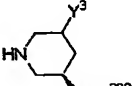
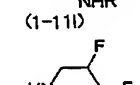
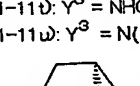
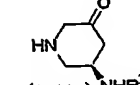
[式中、 R^{200} は、BocまたはCbzを表す。]

【0179】

化合物(1-11)の具体的な例として、化合物(1-11j)から化合物(1-11v)の合成例を以下に示す。化合物(1-11j)から化合物(1-11v)は、薬学上許容される塩を含む。

【0180】

【化58】

化合物	製造方法	化合物	製造方法
 (1-11j)	化合物(R^{200} が水素原子である1-11f)を出発原料に、例えば J. Chem. Soc. Chem. Commun. 611 (1981), J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999) に記載の方法に従う。	 (1-11o)	化合物(R^{200} が水素原子である1-11f)を出発原料に、例えば Tetrahedron Lett. 40, 5609(1999), J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999) に記載の方法に従う。
 (1-11k)	化合物(R^{200} が水素原子である1-11f)を出発原料に、例えば J. Chem. Soc. Chem. Commun. 611 (1981), J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999) に記載の方法に従う。	 (1-11p): $Y^2 = (R)-C_6H_5$ (1-11q): $Y^2 = (S)-C_6H_5$	J. Med. Chem. 35, 833 (1992) "Comprehensive Organic transformation", R. C. ラロック著, VCH publisher Inc., 1989, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999)
 (1-11l)	化合物(1-11h)を出発原料に、例えば J. Org. Chem. 44, 3872 (1979), J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999) に記載の方法に従う。	 (1-11r): $Y^3 = NHC(O)CH_3$ (1-11s): $Y^3 = NHC(O)CH_3$ (1-11t): $Y^3 = NHC(O)C_6H_5$ (1-11u): $Y^3 = N(CH_3)C(O)CH_3$	化合物(R^{200} が水素原子である1-11f)を出発原料に、例えば "Comprehensive Organic transformation", R. C. ラロック著, VCH publisher Inc., 1989, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999) に記載の方法に従う。
 (1-11m)	化合物(1-11e)を出発原料に、例えば J. Org. Chem. 44, 3872 (1979), J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999) に記載の方法に従う。	 (1-11v)	WO 02/058420 J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999)
 (1-11n)	化合物(1-11h)を出発原料に、例えば Bull. Chem. Soc. Jpn. 64, 2857 (1991), J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999) に記載の方法に従う。		

[式中、 R^{200} は、BocまたはCbzを表す。]

【0181】

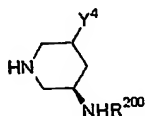
化合物(1-11)の具体的な例として、化合物(1-11w)から化合物(1-11dd)の合成例を以下に示す。化合物(1-11w)から化合物(1-11dd)は、薬学上許容される塩を含む。

【0182】

【化59】

化合物

製造方法



(1-11w): $Y^4 = 2\text{-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_5$

(1-11x): $Y^4 = 3\text{-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_5$

(1-11y): $Y^4 = 4\text{-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_5$

(1-11z): $Y^4 = 2\text{-CH}_3\text{O-C}_6\text{H}_5$

(1-11aa): $Y^4 = 3\text{-CH}_3\text{O-C}_6\text{H}_5$

(1-11bb): $Y^4 = 4\text{-CH}_3\text{O-C}_6\text{H}_5$

(1-11cc): $Y^4 = \text{C}_6\text{H}_5$

(1-11dd): $Y^4 = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$

化合物(1-11n)を出発原料に、例えば
"Comprehensive Organic transformation",
R. C. ラロック著, VCH publisher Inc., 1989
J. Org. Chem. 66, 3593 (2001),
J. Prakt. Chem. 342, 421 (2000),
Tetrahedron Lett. 36, 5611 (1994),
J. Org. Chem. 53, 5143 (1988),
Bioorg. Med. Chem. Lett. 11, 1281 (2001),
J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999)
に記載の方法に従う。

【0183】

化合物(1-11)は、置換D-オルニチンから、公知の方法で合成することができる。具体的には"Comprehensive Organic transformation", R. C. ラロック著, VCH publisher Inc., 1989に記載されている方法等が挙げられる。

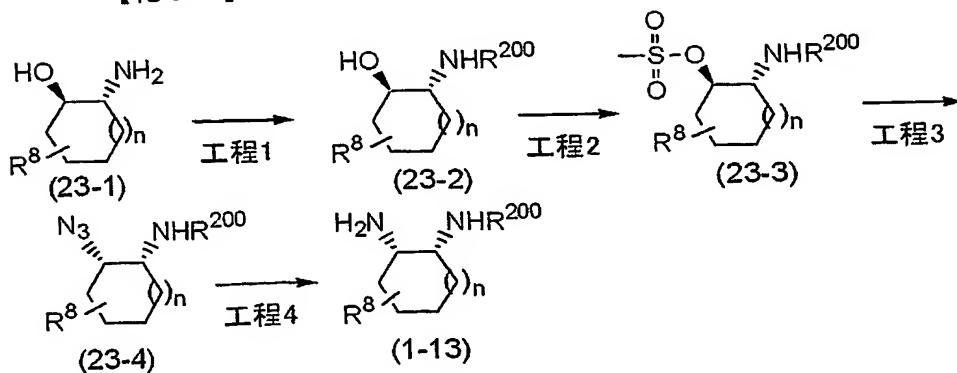
【0184】

製造法 23

化合物(1-13)は、例えば下記に示す方法に従って製造することができる。

【0185】

【化60】



[式中、 R^8 および n は、項 [1] 記載と同義であり、 R^{200} は、製造法 1 記載と同義である。]

1) 工程 1

「Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.)」などに記載されている方法等と同様な方法によって、化合物(23-1)から化合物(23-2)を製造することができる。化合物(23-1)は、J. Org. Chem. 50, 4154 (1985) に記載された製造法と同様な方法によって製造することができる。

2) 工程 2~4

"Comprehensive Organic transformation", R. C. ラロック著, VCH publisher Inc.,

出証特 2004-3087571

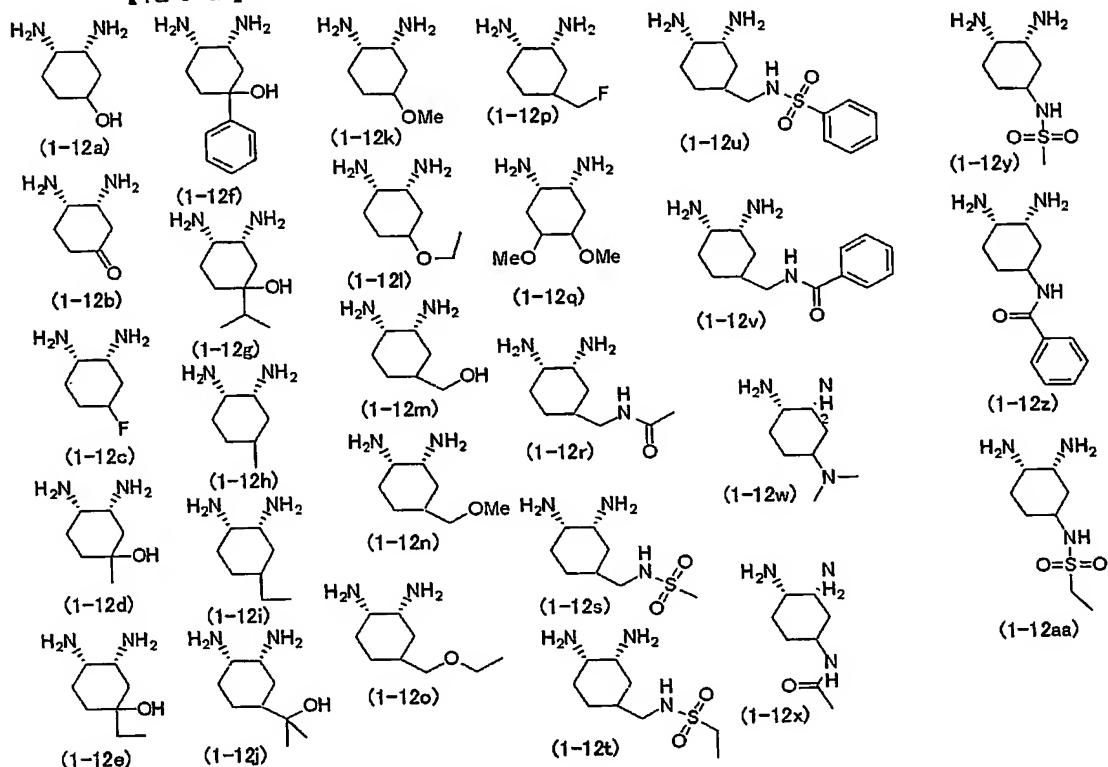
1989に記載された同様な方法によって、化合物(23-2)から化合物(1-13)を製造することができる。

【0186】

化合物(1-12)の具体的な例として、化合物(1-12a)から化合物(1-12aa)の合成例を以下に示す。化合物(1-12a)から化合物(1-12aa)は、薬学上許容される塩を含む。化合物(1-12a)から化合物(1-12aa)は、例えば、WO 01/74774、"Comprehensive Organic transformation", R. C. ラロック著, VCH publisher Inc., 1989に記載された方法に従って、製造することができる。

【0187】

【化61】

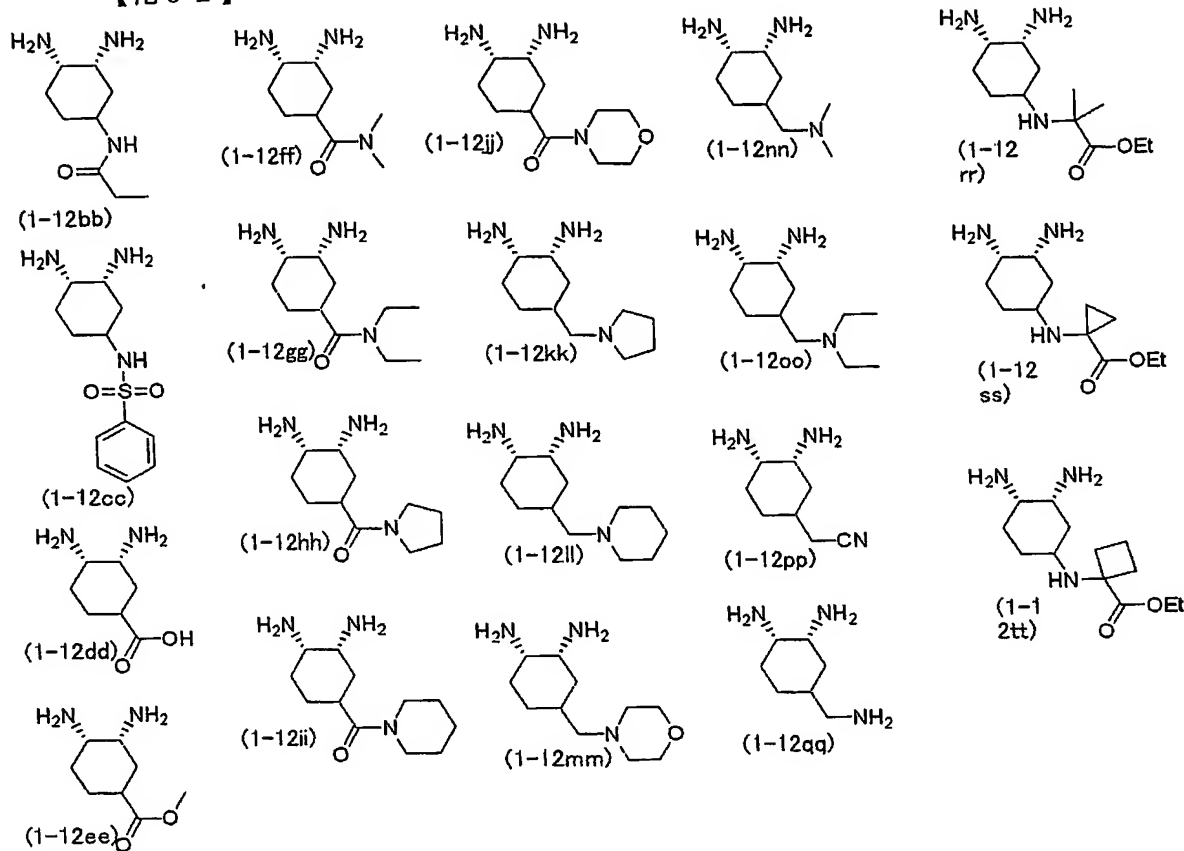


【0188】

化合物(1-12)の具体的な例として、化合物(1-12bb)から化合物(1-12tt)の合成例を以下に示す。化合物(1-12bb)から化合物(1-12tt)は、薬学上許容される塩を含む。化合物(1-12bb)から化合物(1-12tt)は、例えば、WO 01/74774、"Comprehensive Organic transformation", R. C. ラロック著, VCH publisher Inc., 1989に記載された方法に従って、製造することができる。

【0189】

【化 6 2】



【0190】

以上の各製造工程において、各反応の原料化合物が水酸基、アミノ基またはカルボキシル基のような、反応に活性な基を有する場合には、必要に応じて反応させたい部位以外のこれらの基を予め適当な保護基で保護しておき、それぞれの反応を実施した後またはいくつかの反応を実施した後に保護基を除去することにより、目的とする化合物を得ることができる。水酸基、アミノ基、カルボキシル基などを保護する保護基としては、有機合成化学の分野で使われる通常の保護基を用いればよく、このような保護基の導入および除去は通常の方法に従って行うことができる（例えば、Protective Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene, P. G. M. Wuts共著、第2版、John Wiley & Sons, Inc. (1991)に記載の方法）。

例えば、水酸基の保護基としては、tert-ブチルジメチルシリル基、メトキシメチル基、テトラヒドロピラニル基などが挙げられ、アミノ基の保護基としてはtert-ブチルオキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基などが挙げられる。このような水酸基の保護基は、塩基、硫酸、酢酸などの酸の存在下、含水メタノール、含水エタノール、含水テトラヒドロフランなどの溶媒中で反応させることにより除去することができる。また、tert-ブチルジメチルシリル基の場合は、例えばフッ化テトラブチルアンモニウムの存在下、テトラヒドロフランなどの溶媒中で行うこともできる。アミノ基の保護基の除去は、tert-ブチルオキシカルボニル基の場合は、例えば、塩酸、トリフルオロ酢酸などの酸の存在下、含水テトラヒドロフラン、塩化メチレン、クロロホルム、含水メタノールなどの溶媒中で反応させることにより行なわれ、ベンジルオキシカルボニル基の場合は、例えば、臭化水素酸などの酸存在下、酢酸などの溶媒中で反応させることにより行うことができる。

【0191】

カルボキシル基を保護する場合の保護の形態としては、例えばtert-ブチルエステル、

オルトエステル、酸アミドなどが挙げられる。このような保護基の除去は、tert-ブチルエステルの場合は、例えば塩酸の存在下、含水溶媒中で反応させることにより行われ、オルトエステルの場合は、例えば、含水メタノール、含水テトラヒドロフラン、含水1, 2-ジメトキシエタンなどの溶媒中、酸で処理し、引き続いて水酸化ナトリウムなどのアルカリで処理することにより行われ、酸アミドの場合は、例えば、塩酸、硫酸などの酸の存在下、水、含水メタノール、含水テトラヒドロフランなどの溶媒中で反応させることにより行うことができる。

【0192】

式(I)で表される二環性ピラゾール誘導体は、光学活性中心を有するものも含まれ、したがって、これらはラセミ体として、または、光学活性の出発材料が用いられた場合には光学活性型で得ることができる。必要であれば、得られたラセミ体を、物理的にまたは化学的にそれらの光学対掌体に公知の方法によって分割することができる。好ましくは、光学活性分割剤を用いる反応によってラセミ体からジアステレオマーを形成する。異なるかたちのジアステレオマーは、例えば分別結晶などの公知の方法によって分割することができる。

【0193】

本発明の二環性ピラゾール誘導体およびそのプロドラッグは、例えば水、メタノール、エタノール、アセトン等の溶媒中で、薬学上許容される酸と混合することで、塩にすることができる。薬学上許容される酸としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸塩、リン酸、硝酸等の無機酸、あるいは酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、コハク酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、マレイン酸、フマル酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、アスコルビン酸等の有機酸が挙げられる。

【0194】

本発明の薬剤は、そのDPP-IVに対する阻害作用より様々な疾病の治療への応用が考えられる。本明細書に記載の化合物は、前糖尿病状態における食後高血糖の抑制、非インスリン依存性糖尿病の治療、関節炎や関節リュウマチなど自己免疫性疾患の治療、腸管粘膜疾患の治療、成長促進、移植臓器片の拒絶反応抑制、肥満治療、摂食障害の治療、HIV感染の治療、癌転移の抑制、前立腺肥大症の治療、歯根膜炎の治療、および骨粗鬆症の治療に有用である。

【0195】

本発明の二環性ピラゾール誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学的に許容される塩は、治療に使用する場合に、医薬組成物として、経口的または非経口的（例えば、静脈内、皮下、もしくは筋肉内注射、局所的、経直腸的、経皮的、または経鼻的）に投与することができる。経口投与のための組成物としては、例えば、錠剤、カプセル剤、丸剤、顆粒剤、散剤、液剤、懸濁剤などが挙げられ、非経口投与のための組成物としては、例えば、注射用水性剤、もしくは油性剤、軟膏剤、クリーム剤、ローション剤、エアロゾル剤、坐剤、貼付剤などが挙げられる。これらの製剤は、従来公知の技術を用いて調製され、製剤分野において通常使用される無毒性かつ不活性な担体もしくは賦形剤を含有することができる。

【0196】

用量は、個々の化合物により、また患者の疾患、年齢、体重、性別、症状、投与経路等により変化するが、通常は成人(体重50 kg)に対して、本発明の二環性ピラゾール誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学的に許容される塩を、0.1~1000 mg/日、好ましくは1~300 mg/日を1日1回または2ないし3回に分けて投与する。また、数日~数週に1回投与することもできる。

【0197】

また、本発明の二環性ピラゾール誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学的に許容される塩は他の糖尿病治療剤と併用することもできる。

【0198】

実施例

以下に本発明を、参考例、実施例および試験例により、さらに具体的に説明するが、本発明はもとよりこれに限定されるものではない。尚、以下の参考例および実施例において示された化合物名は、必ずしも IUPAC 命名法に従うものではない。

【実施例 1】

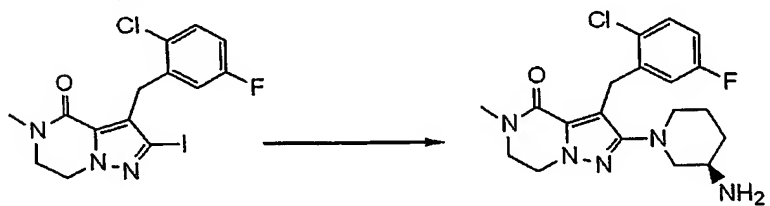
【0199】

実施例 1

2-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-3-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-5-メチル-6,7-ジヒドロピラゾロ [1,5-a]ピラジン-4(5H)-オン

【0200】

【化 63】



3-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-2-ヨード-5-メチル-6,7-ジヒドロピラゾロ [1,5-a]ピラジン-4(5H)-オン (420 mg)、(R)-tert-3-ブチルピペリジン-3-イルカルバメート (400 mg)、炭酸セシウム (652 mg)、およびヨウ化銅 (9.5 mg) のn-ブチロニトリル (5 ml) 懸濁液を封管中、110℃で20時間攪拌し、さらにヨウ化銅 (20 mg) を加えて同温度で10時間攪拌した。室温まで冷却後、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン/酢酸エチル=1/1) で精製し、生成物 (100 mg) を得た。次に本生成物のメタノール (4 ml) 溶液に12N塩酸水 (2 ml) を室温に加え、終夜放置し、反応溶液を減圧濃縮した。残渣に水および炭酸カリウムを加え、溶液をアルカリ性とし、クロロホルムで2回抽出した。合わせた有機層は無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、減圧濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、クロロホルム/メタノール=10/1~クロロホルム/メタノール/トリエチルアミン=10/1/0.1) で分離・精製し、表題の目的物 (1 mg) を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.33-7.27 (m, 1H), 6.85-6.79 (m, 1H), 6.76-6.70 (m, 1H), 4.32-4.18 (m, 4H), 3.79-3.72 (m, 2H), 3.20-3.12 (m, 1H), 3.10 (s, 3H), 3.02-2.93 (m, 1H), 2.90-2.76 (m, 1H), 2.74-2.66 (m, 1H), 2.57-2.48 (m, 1H), 2.10-1.10 (m, 4H).

MS (ESI+) 392 (M⁺+1, 100%).

【実施例 2】

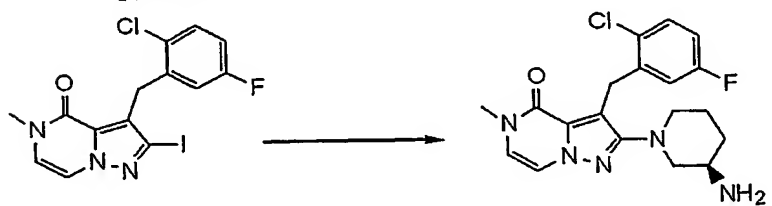
【0201】

実施例 2

2-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-3-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-5-メチルピラゾロ [1,5-a]ピラジン-4(5H)-オン

【0202】

【化 64】



3-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-2-ヨード-5-メチルピラゾロ [1,5-a]ピラジン-4(5H)-オン (100 mg)、(R)-tert-3-ブチルピペリジン-3-イルカルバメート (96 mg)、燐酸カリウム (102 mg)、エチレングリコール (30 mg)、およびヨウ化銅 (2.3 mg) のイソプロ

ピルアルコール (2 ml) 懸濁液を封管中 80℃ で 8 時間、110℃ で 20 時間攪拌した。室温まで冷却後、水を加え酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層は減圧濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル, ヘキサン/酢酸エチル = 1/1) で分離・精製し、生成物 (25 mg) を得た。次に本生成物のメタノール (5 ml) 溶液に 12N 塩酸水 (2 ml) を室温で加え、2 時間放置した。反応液を減圧濃縮し、残渣に 1N 塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。炭酸カリウムで水層をアルカリ性とし、クロロホルムで 2 回抽出した。合わせた有機層は無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、減圧濃縮し、表題の目的物 (2 mg) を茶色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.35-7.30 (m, 1H), 7.28 (d, $J = 5.9\text{Hz}$, 1H), 6.87-6.80 (m, 1H), 6.74-6.69 (m, 1H), 6.44 (d, $J = 5.9\text{Hz}$, 1H), 4.45 (d, $J = 17.4\text{Hz}$, 1H), 4.38 (d, $J = 17.4\text{Hz}$, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.35-3.28 (m, 1H), 3.20-3.12 (m, 1H), 2.88-2.72 (m, 2H), 2.61-2.53 (m, 1H), 1.89-1.80 (m, 1H), 1.72-1.17 (m, 3H).
MS (ESI+) 390 ($\text{M}^+ + 1$, 100%).

【実施例 3】

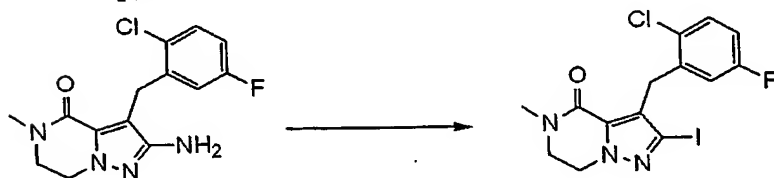
【0203】

参考例 1

3-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-2-ヨード-5-メチル-6,7-ジヒドロピラゾロ [1,5-a]ピラジン-4(5H)-オン

【0204】

【化 65】



ジヨードメタン (5 ml) および亜硝酸イソアミル (2.2 ml) の混合物に、2-アミノ-3-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-5-メチル-6,7-ジヒドロピラゾロ [1,5-a]ピラジン-4(5H)-オン (1 g) を室温で加え、同温度で 1 時間攪拌した。反応溶液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル, ヘキサン/酢酸エチル = 1/1) で分離・精製し、表題の目的物 (0.98 g) を黄色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.28-7.23 (m, 1H), 6.79-6.72 (m, 1H), 6.47-6.42 (m, 1H), 4.42-4.37 (m, 2H), 4.11 (s, 2H), 3.73-3.68 (m, 2H), 3.04 (s, 3H).
MS (ESI+) 420 ($\text{M}^+ + 1$, 100%).

【実施例 4】

【0205】

参考例 2

3-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-2-ヨード-5-メチルピラゾロ [1,5-a]ピラジン-4(5H)-オン

【0206】

【化 66】



ジヨードメタン (5 ml)、亜硝酸イソアミル (2.2 ml) の混合溶液に 2-アミノ-3-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-5-メチルピラゾロ [1,5-a]ピラジン-4(5H)-オン (1 g) を室温

で加え、同温度で4時間攪拌した。反応溶液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、クロロホルムからヘキサン/酢酸エチル=2/1~1/1)で分離・精製した。得られた精製物を酢酸エチル/ヘキサン(約1/3)にて、ろ過・洗浄し、ろ上物を乾燥して表題の目的物(0.77 g)を黄色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.44 (d, $J = 6.0\text{Hz}$, 1H), 7.37-7.32 (m, 1H), 6.88-6.81 (m, 1H), 6.56 (d, $J = 6.0\text{Hz}$, 1H), 6.51-6.46 (m, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.49 (s, 3H).

MS (ESI+) 418 ($M^+ + 1$, 100%).

【実施例 5】

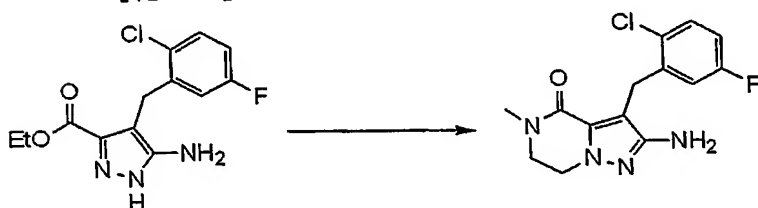
【0207】

参考例 3

2-アミノ-3-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-5-メチル-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オン

【0208】

【化67】



エチル 3-アミノ-4-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート (24.0 g)、4-(ジメチルアミノ)ピリジン (9.8 g)、およびトリエチルアミン (56.1 ml) のテトラヒドロフラン (200 ml) 溶液に、二炭酸ジ-tert-ブチル (70.3 g) を氷冷下加え、同温度で2時間攪拌後、室温で終夜放置した。水を加え酢酸エチルで抽出し、5% 硫酸水素カリウム水溶液で有機層を3回洗浄後、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過し、ろ液を減圧濃縮し、生成物 (60.5 g) を得た。次に本生成物のメタノール (200 ml) 溶液に水酸化ナトリウム (12.9 g) の水 (100 ml) 溶液を加え、50℃で6時間攪拌後、室温で終夜放置した。溶媒を減圧濃縮し、5% 硫酸水素カリウム水溶液 (1000 ml) を加えて酸性にして、酢酸エチル (400 ml) で2回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮して、生成物 (35.7 g) を得た。本生成物 (17.9 g) のジメチルホルムアミド (100 ml) 溶液に、1-ヒドロキシベンズトリアゾール (6.16 g) およびN-メチルアミンエタノール (3.03 g) を加え、更に塩酸1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド (7.72 g) を氷冷下加え、同温度で1時間攪拌し、室温で終夜放置した。反応液に氷水 (500 ml) を加え、析出した結晶をろ過し、本固体をメタノール/クロロホルム (約1/1) に溶解させ減圧濃縮し、再度エタノール/トルエン (約1/1) を加えて減圧濃縮して残渣を得た。ろ液の水層を酢酸エチル (500 ml) で抽出し、飽和食塩水 (300 ml) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮して、残渣を得た。これら残渣を一緒にして生成物 (24.8 g) を得た。本生成物のジメチルホルムアミド (100 ml) 溶液にトリフェニルホスフィン (15.8 g) を加え、さらに四臭化炭素 (20 g) を氷冷下加えて同温度で15分、室温で1時間攪拌した。反応溶液に炭酸カリウム (16.7 g) を加え、70℃で2時間攪拌した。室温まで冷却後、氷水 (500 ml) に移し、酢酸エチル (300 ml) で2回抽出した。合わせた有機層を水 (300 ml) で2回洗浄し、飽和食塩水で洗浄し、減圧濃縮することによって生成物 (48 g) を得た。本生成物のメタノール (200 ml) 溶液に12N塩酸水 (100 ml) を加え、室温で終夜放置した。溶媒を減圧濃縮し、3N塩酸水 (200 ml) および水 (300 ml) を加え、酢酸エチル (500 ml) にて洗浄した。水層に炭酸カリウムを加え、アルカリ性とし、クロロホルム (300 ml) で2回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロ

マトグラフィー(シリカゲル, クロロホルム/酢酸エチル=2/3から酢酸エチル、酢酸エチル/メタノール=10/1)で分離・精製した。得られた精製物をトルエン/ヘキサン(約1/2)でろ過、洗浄し、乾燥して表題の目的物(3.9 g)を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.32-7.28 (m, 1H), 6.98-6.93 (m, 1H), 6.86-6.81 (m, 1H), 4.20 (s, 2H), 4.22-4.18 (m, 2H), 3.75-3.71 (m, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.11 (s, 3H).

【実施例 6】

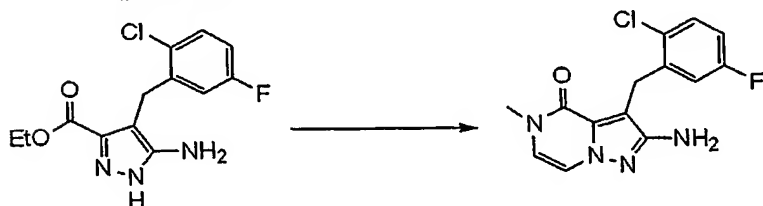
【0209】

参考例 4

2-アミノ-3-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-5-メチルピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オン

【0210】

【化 68】



エチル 3-アミノ-4-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート (24.0 g)、ジメチルアミノピリジン (9.8 g)、およびトリエチルアミン (56.1 ml) のテトラヒドロフラン (200 ml) 溶液に、二炭酸ジ-tert-ブチル (70.3 g) を氷冷下に加え、同温度で2時間攪拌後、室温で終夜放置した。水を加え酢酸エチルにて抽出し、5%硫酸水素カリウム水溶液にて有機層を3回洗浄後、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、生成物 (60.5 g) を得た。次に本生成物のメタノール (200 ml) 溶液に対し、水酸化ナトリウム (12.9 g) の水 (100 ml) 溶液を加え、50℃で6時間攪拌後、室温で終夜放置した。溶液を減圧濃縮し、5%硫酸水素カリウム水溶液 (1000 ml) を加え酸性とし、酢酸エチル (400 ml) で2回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、生成物 (35.7 g) を得た。本生成物 (17.9 g) のジメチルホルムアミド (100 ml) 溶液に、1-ヒドロキシベンズトリアゾール (6.16 g) およびN-メチルアセトアルデヒド ジメチルアセタール (4.8 g) を加え、更に塩酸1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド (7.72 g) を氷冷下に加え、同温度で1時間攪拌し、室温で終夜放置した。反応液に氷水を加え、酢酸エチルで2回抽出し、合わせた有機層を5%硫酸水素カリウム水溶液で2回洗浄後、飽和重曹水、飽和食塩水で順に洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣のジオキサン (50 ml) 溶液に対し、4N塩酸/ジオキサン (100 ml) を室温に加え、同温度で5時間放置した。反応溶液にトルエン/ヘキサンを加え、析出した固体をろ過した。得られた固体を水に溶かし、飽和重曹水にてアルカリ性とし、クロロホルムで2回抽出、合わせた有機層は減圧濃縮した。残渣をクロロホルムにて洗浄し、乾燥し、表題の目的物 (4.1 g) を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.34-7.30 (m, 1H), 7.19 (d, $J = 5.9\text{Hz}$, 1H), 7.00-6.95 (m, 1H), 6.88-6.82 (m, 1H), 6.41 (d, $J = 5.9\text{Hz}$, 1H), 4.35 (s, 2H), 3.86 (s, 2H), 3.49 (s, 3H).

MS (ESI+) 307 ($M^+ + 1$, 100%).

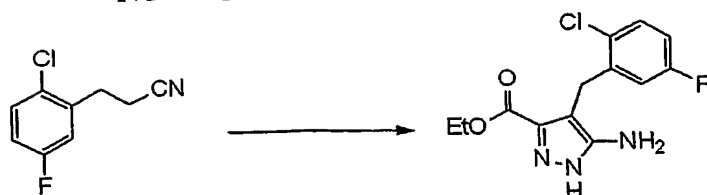
【実施例 7】

【0211】

参考例 5

エチル 3-アミノ-4-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート

【0212】
【化69】



エタノール (100 ml) にナトリウム (3.7 g) を氷冷下少量ずつ加え、完全に溶解するまで攪拌した。3-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)プロパンニトリル (24.0 g) およびシュウ酸ジエチル (16.8 ml) のエタノール (50 ml) 溶液を室温で滴下し、80℃で6時間攪拌し、終夜で放置した。氷水を氷冷下加え、1N塩酸水でpHを1に調製し、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮して、生成物 (36.1 g) を得た。次に本生成物のエタノール (150 ml) 懸濁液に、ヒドラジン 1 水和物 (9 ml)、酢酸 (20 ml) を加え、80℃で3時間攪拌した。反応溶液を室温まで冷却し、氷水を加えた。さらに、5%炭酸カリウム水溶液を加え、アルカリ性とし、析出した不溶物をろ過した。本不溶物をメタノールに溶解させ、トルエンを加えて減圧濃縮し、析出した固体をヘキサン/トルエンで洗浄し、乾燥して表題の目的物 (24.0 g) を白色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.35-7.31 (m, 1H), 6.88-6.83 (m, 1H), 6.77-6.73 (m, 1H), 4.30 (q, J = 7.1Hz, 2H), 4.08 (s, 2H), 1.23 (t, J = 7.1Hz, 3H).

MS (ESI+) 298 (M⁺+1, 100%).

【実施例 8】

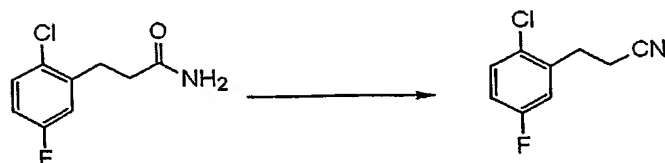
【0213】

参考例 6

3-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)プロパンニトリル

【0214】

【化70】



3-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)プロパンアミド (24.9 g) のトルエン (200 ml) 懸濁液に、オキシ塩化リン (23.66 g) を室温に加え、80℃で6時間攪拌した。反応溶液を室温まで冷却し、氷水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を水、飽和重曹水、飽和食塩水で順に洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮して、表題の目的物 (24.0 g) を黄色油状物として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.37-7.33 (m, 1H), 7.07-7.02 (m, 1H), 7.00-6.94 (m, 1H), 3.06 (t, J = 7.3Hz, 2H), 2.69 (t, J = 7.3Hz, 2H).

MS (ESI+) 184 (M⁺+1, 100%).

【実施例 9】

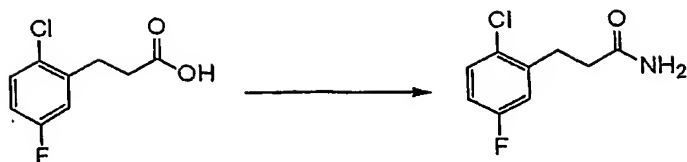
【0215】

参考例 7

3-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)プロパンアミド

【0216】

【化 7 1】



3-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)プロパノイック アシッド (38.8 g) およびジメチルホルムアミド (0.1 ml) のトルエン (400 ml) 溶液に対し、塩化チオニル (15 ml) を室温で滴下し、その後60℃で3時間撹拌した。溶媒を減圧濃縮し、トルエン (200 ml) を加えて再度減圧濃縮した。残渣にトルエン (50 ml) を加え溶液とした。28%アンモニア水 (233 ml) に本溶液を氷冷下滴下し、同温度で30分、室温で6時間撹拌後、同温度で終夜放置した。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。合わせた有機層は1N塩酸水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。ヘキサン/酢酸エチルで析出した固体を洗浄し、乾燥して表題の目的物 (23.6 g) を白色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.33-7.28 (m, 1H), 7.04-6.99 (m, 1H), 6.92-6.85 (m, 1H), 5.52 (d, $J = 6.4\text{Hz}$, 2H), 3.06 (t, $J = 7.7\text{Hz}$, 2H), 2.54 (t, $J = 7.7\text{Hz}$, 2H)

MS (ESI+) 202 ($\text{M}^+ + 1$, 100%).

【実施例 10】

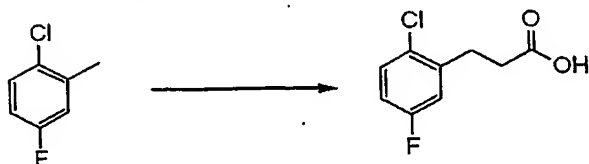
【0217】

参考例 8

3-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)プロパノイック アシッド

【0218】

【化 7 2】



2-クロロ-5-フルオロトルエン (50.0 g) の四塩化炭素 (750 ml) 溶液にN-プロモスクシンイミド (67.7 g) およびアゾイソブチルニトリル (0.7 g) を加え、加熱還流下3時間撹拌し、室温で終夜放置した。析出した不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル, ヘキサン/酢酸エチル=1/1)で精製し、精製物 (82.2 g) を得た。メルドラム酸 (150 g) およびトリエチルアミン (100 ml) のジメチルスルホキシド (500 ml) 溶液に、次に本生成物のジメチルスルホキシド溶液 (150 ml) を氷冷下30分かけて滴下し、室温で3日間放置した。反応溶液を氷水 (2000 ml) に移し、酢酸エチル (1000 ml) で2回抽出し、合わせた有機層を減圧濃縮して生成物を得た。次に本生成物のメタノール (600 ml) 懸濁液を加熱還流下10時間撹拌し、

室温で終夜放置した。反応液を減圧濃縮し、水 (500 ml) を加えて、酢酸エチル (300 ml) で2回抽出した。合わせた有機層を減圧濃縮し、生成物 (110 g) を得た。次に本生成物にジオキサン (500 ml)、12N塩酸水溶液 (200 ml) を加えて加熱還流下20時間撹拌した。室温まで冷却後減圧濃縮し、水 (500 ml) を加えて酢酸エチル (500 ml) で2回抽出した。合わせた有機層は減圧濃縮し、炭酸カリウム (70 g) の水 (500 ml) 溶液と、水酸化ナトリウム (40 g) の水 (300 ml) 溶液を加え、ヘキサン (500 ml) で洗浄した。12N塩酸で水層を酸性とし、クロロホルム (1000 ml) で3回抽出した。合わせた有機層を減圧濃縮し、残渣にテトラヒドロフランを加えて不溶物を濾過した。濾液を減圧濃縮することによって、表題の目的物 (38.8g) を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.33-7.29 (m, 1H), 7.02-6.98 (m, 1H), 6.93-6.87 (m, 1H), 3.04 (t, $J = 7.7\text{Hz}$, 2H), 2.71 (t, $J = 7.7\text{Hz}$, 2H).
MS (ESI+) 203 ($M^+ + 1$, 100%).

【実施例 11】

【0219】

試験例

ウシ血漿中DPP-IVに対する阻害作用の測定方法

DPP-IV酵素を含むウシ血漿をアッセイバッファー (25mM Tris-HCl, 140mM NaCl, 10mM KCl, pH7.9) にて希釈し、50 μl をマイクロアッセイプレートに添加する。化合物溶液1 μl を添加、混合し、室温にてインキュベートした。基質 (Glycyl-L-Proline 4-Methyl-Coumaryl-7-Amide、ペプチド研究所) をアッセイバッファーにて0.2mMに希釈し50 μl を添加、攪拌し、室温にてインキュベーションした後、25%酢酸水溶液100 μl を添加して反応を停止させた。蛍光プレートリーダーを用いて、励起波長360nm、測定波長460nmにおける蛍光強度を測定した。基質溶液添加前にあらかじめ25%酢酸水溶液を添加して反応を停止させたバックグラウンドウェルと化合物を添加しないコントロールウェルの蛍光強度の差を100%とし、化合物添加ウェルの蛍光強度を内挿し、化合物添加時の残存酵素活性を相対値として算出した。複数濃度の化合物添加時の相対残存酵素活性値から、酵素活性を50%阻害する化合物濃度を IC_{50} 値として算出した。

【0220】

実施例1の化合物を、本試験に供した。その結果を表1に示す。

【0221】

【表1】

化合物	IC_{50} (nM)
実施例2の化合物	30.0

【書類名】 要約書

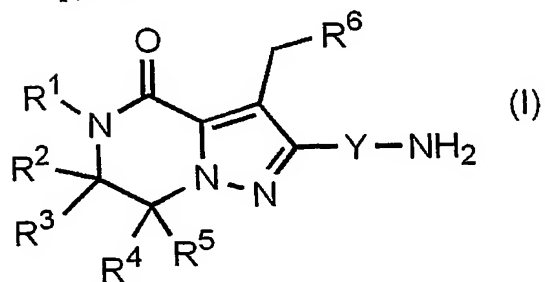
【要約】

【課題】 DPP-IV阻害活性が高く、または安全性、毒性等で改善された化合物の提供

。【解決手段】 下記式 (I) で表される二環性ピラゾール誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

式 (I) :

【化 1】



【選択図】 なし

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2 0 0 3 - 3 0 6 9 4 8
受付番号	5 0 3 0 1 4 3 7 4 6 7
書類名	特許願
担当官	第五担当上席 0 0 9 4
作成日	平成 1 5 年 9 月 1 日

< 認定情報・付加情報 >

【提出日】

平成 15 年 8 月 29 日

特願 2003-306948

出願人履歴情報

識別番号

[000183370]

1. 変更年月日
[変更理由]
住所
氏名

1990年 8月 9日
新規登録
大阪府大阪市中央区道修町2丁目2番8号
住友製薬株式会社